FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1965 **THÈSE** N° 7

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, Pierre CUNY

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Né le 28 Décembre 1932, à Annemasse (Haute-Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le 1965

LA THROMBOLYSE

*

ETUDE EXPERIMENTALE

Président : M. R. FONTAINE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1965 **THÈSE** N° 7

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, Pierre CUNY

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Né le 28 Décembre 1932, à Annemasse (Haute-Savoie)

Présentée et soutenue publiquement le 196

LA THROMBOLYSE

*

ETUDE EXPERIMENTALE

Président : M. R. FONTAINE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Doyen : M. FONTAINE

Doyen honoraire : M. CALLOT

Assesseur : M. CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	MM. MEYER
Anatomie pathologique	LE GAL
Biologie médicale	KLEIN
Chimie biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine légale et Médecine sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie appliquée	METZ
Physique biologique	CHEVALLIER
Clinique chirurgicale A	FONTAINE
Clinique chirurgicale B	WEISS
Clinique médicale A	WARTER
Clinique médicale B	STAHL
Clinique dermatologique	N...
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique neurologique	THIEBAUT
Clinique gynécologique et obstétricale	BURGER
Clinique ophtalmologique	NORDMANN
Clinique oto-rhino-laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique psychiatrique	KAMMERER
Pathologie chirurgicale	JUNG
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie expérimentale	STEPHAN
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Clinique ophtalmologique	MM. BRONNER
Hématologie	MAYER G.
Pathologie nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER Fr.
Maladies infectieuses	THIODET
Physiologie	MARX
Histologie	MARESCAUX

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM. WINCKLER
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Biologie médicale	KARLI
Anatomie pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie normale	KORITKE
Clinique gynécologique et obstétricale	GANDAR

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. APROSIO
BOCKEL
BOLLACK
BURGHARD
CHAMBON
CHAMBRON
DORNER
EBTINGER
FINCKER
FRANK P.

MM. GRENIER
ISCH
ISRAEL
JAHN
JUIF
KELLER B.
KIENY
KIRN
LAVILLAUREIX
LEVY J.M.
MANTZ

MM. MULLER P.
RŒGEL
SCHAFF
SCHNEEGANS
SCHWARTZ
SCHVINGT
SIBILLY
WARTER P.
WEILL J.P.
WITZ

AGREGES

MM. CHAMPY, FRANK, KLOTZ, MARCOUX, MEHL

AGREGES LIBRES

MM. BEYER
BUCK
FORSTER
HOLLENDER
MM. KUHLMANN D.
KUNTZMANN
MULLER J.N.
VŒGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. VEDRINE

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS, MOISE, MUGLER (A.), SINGER, TISSIER, Mme MAYER (S.)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON M.
BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
MM. ROHMER
RŒDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MON PÈRE

Dont la conscience professionnelle et les qualités, tant chirurgicales pures, qu'au chevet des malades, m'ont orienté vers la chirurgie.

Pour moi elles représenteront un modèle tout au long de ma vie.

Qu'il trouve ici l'expression profonde de mon amour filial et de ma reconnaissance.

A MA MÈRE

Qui a toujours été pour mon père une compagne inégalable. Ses qualités humaines et sa force de caractère ont toujours été extrêmement précieux dans le maintien d'une saine atmosphère familiale.

Qu'elle reçoive encore ici, avec toute mon affection, mes sentiments de plus vive gratitude.

A MES FRÈRES ET SŒURS

L'amour fraternel qui nous unit m'a été et me sera toujours une aide extrêmement précieuse dans les moments difficiles.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FONTAINE

Chirurgien des Hôpitaux
Professeur de Clinique Chirurgicale
Doyen de la Faculté de Médecine
Membre non Résidant de l'Académie de Chirurgie
Membre Associé de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de nous confier ce travail et qui a accepté de présider cette thèse, ce dont nous le remercions vivement.

Son acharnement au travail et son obstination devant les obstacles ont suscité en nous un profond sentiment de respect.

A Monsieur le Professeur agrégé J. KUNTZMANN

L'accueil très sympathique qu'il nous a réservé, tout au long de nos études, dans son foyer familial, nous a souvent été d'un précieux réconfort et nous l'en remercions encore vivement.

A Monsieur le Professeur agrégé R. KIENY

Il nous a guidé dans nos recherches et a ainsi fortement contribué à l'élaboration de ce travail.

Le travail continuel sous ses ordres, quoique souvent ardu, représente une expérience extrêmement enrichissante.

A Monsieur le Professeur agrégé A. SIBILLY

Qui a bien voulu participer au Jury de cette thèse. Ses qualités chirurgicales et humaines ont toujours rendu très agréable le travail à ses côtés.

A tous ceux
qui, de près ou de loin,
m'ont aidé dans l'élaboration de cette thèse

Qu'ils soient assurés de ma plus vive gratitude.

PLAN

INTRODUCTION

RAPPEL DES NOTIONS DE FIBRINOLYSE ET DE THROMBOLYSES

Chapitre I : HISTORIQUE

Chapitre II : PHYSIOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

I. Plasminogène

II. Plasmine

III. Systèmes activateurs
1) Activateur plasmatique
2) Activateur tissulaire
3) Urokinase
4) Autres substances activatrices

IV. Systèmes inhibiteurs

V. Activation physiologique de la fibrinolyse

VI. Variations physiologiques de l'activité fibrinolytique

Chapitre III : PHYSIO-PATHOLOGIE ET PATHOLOGIE

I. Conditions générales d'apparition des accidents fibrinolytiques

II. Fibrinolyses chirurgicales
1) Chirurgie des cirrhoses hépatiques
2) Chirurgie cardiaque
3) Chirurgie thoracique
4) Chirurgie urinaire
5) Obstétrique et gynécologie

III. Fibrinolyses médicales

IV. Traitement des états fibrinolytiques

1) Inhibiteurs d'enzymes

a) *Inhibiteur de Kunitz*

b) *Inhibiteur de Frey*

c) *Acide épsilon-amino-caproïque*

2) Traitements substitutifs

UTILISATION DE LA FIBRINOLYSE COMME MOYEN THERAPEUTIQUE DANS LES AFFECTIONS THROMBO-EMBOLIQUES

Chapitre I : HISTORIQUE

I. Substances disponibles :

1) Streptokinase

2) Urokinase

3) Fibrinolysine

4) Thromboclase ou CY 58

II. Applications thérapeutiques des substances fibrinolytiques

1) Streptokinase

a) *T.I.D.*

b) *Taux de prothrombine*

c) *Taux de fibrinogène*

d) *Taux de plasminogène*

e) *Temps de lyse*

f) *Lyse des euglobulines*

g) *Thrombelastogramme*

2) Fibrinolysine

3) Thromboclase

III. Indications des traitements thrombolytiques

a) *Phlébites récentes*

b) *Thromboses artérielles*

c) *Embolies artérielles*

d) *Embolies pulmonaires*

e) *Thromboses de l'artère centrale de la rétine*

f) *Infarctus du myocarde*

g) *Embolies cérébrales*

IV. Contre-indications

V. Complications

1) Hémorragies
2) Fièvre
3) Malaise
4) Hypotension

Chapitre II : MATERIEL ET METHODES

A) EXPERIMENTATION ANIMALE

I. Production de thrombose intra-vasculaire

1) Méthodes envisageables
a) *Injections de substances thrombosantes*
α) Sérum
β) Thrombine
γ) Thromboplastine
δ) Agents sclérosants ou irritants : méthode au morrhuate de sodium ; méthode au phénol
ε) Caillot
b) *Traumatisation mécanique du vaisseau*
c) *Utilisation de courant électrique*
d) *Stade sanguine*

2) Méthodes utilisées
3) Résultats obtenus pour la production d'une thrombose
4) Discussion

II. Expérimentation lytique chez le chien

1) Expérimentation du CY 58
2) Expérimentation de la streptokinase
3) Mesures communes aux deux modes d'expérimentation

B) EXPERIMENTATION HUMAINE

1) Thromboclase
2) Streptokinase
3) Mesures communes aux deux méthodes thérapeutiques

C) PRODUITS UTILISES

Chapitre III : OBSERVATIONS DES CHIENS

I. Thromboclase

II. Streptokinase

Chapitre IV : OBSERVATIONS DES MALADES

I. Thromboclase

II. Streptokinase

Chapitre V : COMMENTAIRES

I. Traitement a la thromboclase
   1) Expérimentation animale
   2) Expérimentation humaine

II. Traitement a la streptokinase
   1) Expérimentation animale
   2) Expérimentation humaine

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Depuis quelques années les médicaments thrombolytiques ont suscité de grands espoirs dans la thérapeutique de la maladie thromboembolique.

C'est dans le but d'étudier l'action de deux de ces médicaments dans la lyse des caillots intra-vasculaires, que nous avons entrepris ce travail.

Nous avons d'abord fait porter nos recherches sur le CY 58 commercialisé sous le nom de « thromboclase » et ensuite nous avons étudié la streptokinase. Ces deux produits sont préparés en France par les Laboratoires Choay et ont été gracieusement mis à notre disposition par ces laboratoires au cours de notre expérimentation.

RAPPEL DES NOTIONS DE FIBRINOLYSE ET DE THROMBOLYSE

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE LA FIBRINOLYSE

GAY-LUSSAC, cité par DENIS de Commercy, en 1838, montre que la fibrine était soluble dans une solution saline.

En 1893, le terme de fibrinolyse a été créé par le physiologiste français DASTRE pour expliquer les phénomènes d'incoagulabilité sanguine rencontrés chez certains sujets frappés de mort violente. « La fibrine laissée en contact avec le sang générateur y disparaît dans les proportions considérables de 3 % à 44 % ; c'est cette disparition de la fibrine que je nomme fibrinolyse. »

DENYS en 1889 et DELEZENNE en 1903, ont montré que l'on pouvait activer cette fibrinolyse par le chloroforme.

En 1933, TILLET et GARDNER démontrent que la streptokinase permet également cette activation : ils montrent que les filtrats de culture de streptocoque hémolytique peuvent lyser des caillots de sang en présence d'un facteur extrait du plasma sanguin.

Enfin, à partir de 1945, de nombreux auteurs et en particulier KAPLAN, CHRISTENSEN et MAC LEOD ont établi que cette activité fibrinolytique est due à l'activation d'un zymogène normalement présent dans le sang. Ce zymogène a été appelé plasminogène et la plasmine serait l'enzyme résultant de l'activation du plasminogène. Le système activateur permettant cette transformation est normalement contre-balancé par un système inhibiteur.

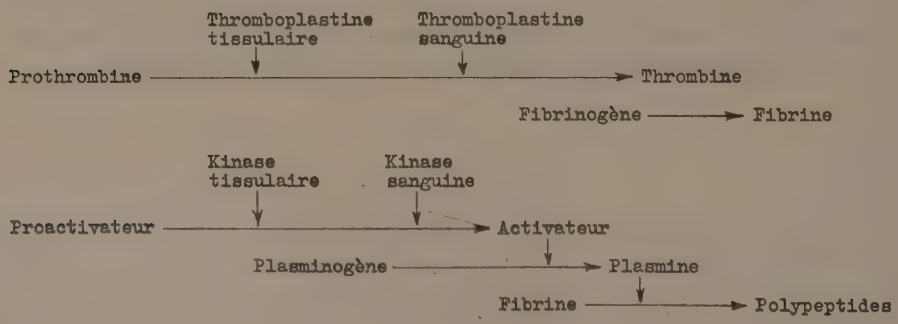
CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse est sous la dépendance d'une enzyme protéolytique, la plasmine normalement présente dans le sang sous une forme inactive le plasminogène. La plasmine activée aura une activité lytique sur diverses protéines sanguines et en particulier sur la fibrine qui représente la trame des caillots sanguins. Le mécanisme de formation de la plasmine est semblable à celui de la fibrine.

Au cours des phénomènes de la coagulation, les substances thromboplastiques tissulaire et sanguine agissent sur la prothrombine pour induire la formation de thrombine qui, à son tour, a une action sur une protéine normalement présente dans le sang, le fibrinogène.

De même, au cours des phénomènes qui aboutiront à la fibrinolyse des kinases tissulaire et sanguine agiront sur le proactivateur qui sera transformé en activateur, lequel agira sur le plasminogène pour le transformer en plasmine active.



La plasmine activée aura une action lytique sur la fibrine qui sera scindée en divers polypeptides.

Ces deux processus seraient en équilibre constant et la fibrinolyse physiologique permettrait la lyse continuelle des microthrombi qui se forment à l'intérieur des vaisseaux sanguins, en particulier après des traumatismes ou bien des dépôts de fibrine qui pourraient s'accumuler dans les lumières vasculaires. Pour ASTRUP, cela permettrait un équilibre continuel entre une coagulation et une fibrinolyse constante ; cet équilibre est appelé « balance hémostatique ».

Nous verrons plus loin sous quelles influences et par quel mécanisme se fait cette activation physiologique de la fibrinolyse.

Il existe, dans l'organisme, deux systèmes principaux d'activation du plasminogène : ce sont les activateurs sanguins et les activateurs tissulaires. Il existe également des activateurs urinaires. Les activateurs sanguins se trouvent dans le sang sous la forme de proactivateurs inactifs et ne seront transformés en substance active que sous l'action de diverses kinases. Les activateurs tissulaires par contre seront libérés par les tissus dans diverses circonstances et en particulier lors de la mort cellulaire, sous forme d'activateur, sans qu'aucune activation préalable soit nécessaire.

Les différentes substances du système fibrinolytique sont en équilibre constant avec des inhibiteurs, dont l'action permanente permet d'éviter des phénomènes de lyse importante, d'une manière continuelle. Il existe, en effet, des inhibiteurs aux différents échelons et c'est ainsi que l'on trouve des inhibiteurs de l'activation et des inhibiteurs pouvant agir directement sur la plasmine.

I. - PLASMINOGENE

C'est une protéine plasmatique d'un poids moléculaire d'environ 140.000. Le plasminogène humain est stable à basse température et sur une gamme large de pH, mais après purification il devient instable en milieu neutre ou alcalin.

Ce plasminogène peut être activé en plasmine sous l'action de diverses substances activatrices. Le mécanisme intime de cette réaction est mal connu.

Le plasminogène dans le plasma peut se trouver activé par agitation de ce dernier avec du chloroforme. Le plasminogène

purifié ne peut pas être activé dans ces conditions. En présence de glycérine, le plasminogène se transforme lentement en plasmine, cette transformation est totale.

Dans les conditions biologiques normales il est activé soit par l'activateur tissulaire, soit par un activateur sanguin, soit par un activateur urinaire. Il peut également être activé sous l'action de substances exogènes.

Le plasminogène existe normalement dans les deux secteurs, intra- et extra-cellulaire, et dans certaines sécrétions.

Dans le sang le plasminogène se trouve sous deux formes :

— d'une part une forme soluble plasmatique ;

— d'autre part dans les caillots liés aux fibres de fibrine.

Lorsque la coagulation se produit le caillot contient une quantité importante de plasminogène lié aux fibres de fibrine.

Les conséquences de l'activation du plasminogène seront différentes suivant que celui-ci est en dissolution libre dans le plasma ou bien qu'il est lié à la fibrine.

Lors d'une libération d'activateur dans le sang circulant, le plasminogène plasmatique, activé, entraîne des phénomènes généralisés de fibrinolyse s'il se trouve en quantité suffisamment importante.

Si le plasminogène plasmatique n'est activé qu'en petite quantité, il sera inhibé, au fur et à mesure de sa formation, par les inhibiteurs plasmatiques et il n'y aura aucun effet décelable sur les composantes du sang.

Par contre, lorsque l'activateur diffuse à l'intérieur du caillot, y activant le plasminogène lié à la fibrine, il en résulte une thrombolyse par dégradation de la fibrine. Cette action lytique de la plasmine peut alors se manifester car, à l'intérieur du caillot, le pouvoir des inhibiteurs est plus faible en présence de fibrine qu'en présence de fibrinogène.

II. - PLASMINE

La plasmine est l'enzyme active qui résulte de l'activation du plasminogène. Cette transformation s'accompagne d'une diminution de taille de 25 % et le poids moléculaire variera suivant le mode d'activation entre 83.000 et 108.000.

L'action lytique de la plasmine ne porte pas uniquement sur la fibrine, mais cette substance est également capable d'hydro-

lyser le fibrinogène, le facteur V (proaccélérine), le facteur VIII (globuline antihémophylique A), certains facteurs spécifiques du complément et d'autres substances telles que la gélatine, la caséine ou bien certains esthers de la lysine et de l'arginine. L'action de la plasmine sur la fibrine et sur le fibrinogène est différente suivant le milieu dans lequel elle se trouve. En solution purifiée les deux substances sont lysées à la même vitesse et dans un premier temps la plasmine libère des fragments de grosses dimensions qui, dans les heures suivantes, seront scindées en polypeptides. En milieu plasmatique la fibrine est dégradée plus rapidement que le fibrinogène et il est possible d'observer une fibrinolyse sans fibrinogénolyse associée.

III. - SYSTEMES ACTIVATEURS

L'activation du plasminogène peut avoir lieu à partir de différentes substances : activateur plasmatique, activateur tissulaire, urokinase ou bien substance activatrice non physiologiquement présente dans l'organisme.

1) Activateur plasmatique

Celui-ci se trouve présent dans le sang sous forme inactive : c'est le proactivateur. Sous l'action de diverses kinases (par exemple streptokinase) le proactivateur sera transformé en activateur dans le sang circulant. La nature de cet activateur est encore inconnu et l'on ignore également le lieu de sa formation. Mais il est probable que dans certaines conditions il soit de provenance tissulaire.

Pour certains auteurs les fibrinolyses constatées dans certains cancers de la prostate avec métastases seraient dues à une hyperactivité activatrice. Pour d'autres, la fibrinolyse ne serait pas due à une activation du plasminogène mais à la libération d'une enzyme protéasique agissant directement (TAGNON).

Le proactivateur existe dans le sang, le lait, la salive, les larmes, les sécrétions séminales. Il pourrait jouer un rôle dans le maintien de la perméabilité des canaux excréteurs.

2) Activateur tissulaire

Des extraits de différents tissus humains ou animaux peuvent également induire une fibrinolyse. La teneur des différents tissus

en activateur varie suivant l'organe envisagé. Selon ALBRECHTSEN, les organes qui contiennent les plus grandes quantités d'activateur seraient, par ordre décroissant : l'utérus et le placenta, les surrénales, les ganglions lymphatiques, la prostate, la thyroïde, les poumons, les ovaires, l'hypophyse, les reins, les muscles.

Le cœur, le cerveau, les testicules et la rate ne contiendraient que de faibles quantités d'activateur. Enfin, celui-ci est absent dans le foie ; pourtant on peut le trouver dans le tissu conjonctif envahissant le parenchyme hépatique en cas de cirrhose.

3) Urokinase

L'urokinase est un activateur du plasminogène qui se trouve dans les urines. Il n'a pas encore pu être démontré si cette kinase était élaborée par le rein ou bien si l'urokinase représentait la forme d'élimination par les reins de l'activateur sanguin. En faveur de cette dernière hypothèse se placerait le fait qu'il existe un parallélisme entre le taux de l'activateur dans le sang et le taux de l'urokinase dans les urines.

L'urokinase est une substance directement active au niveau de la transformation du plasminogène en plasmine.

4) Autres substances activatrices

Ce sont les activateurs d'origine exogène qui comportent principalement des kinases d'origine microbienne telles la staphylokinase ou surtout la streptokinase qui est une protéine extraite des filtrats de culture de streptocoque, β-hémolytique. Mais à l'inverse de l'urokinase ces substances ne pourront agir directement au niveau du plasminogène ; leur action se fait par l'intermédiaire du proactivateur plasmatique, auquel elles s'associent pour former un activateur lequel peut, à son tour, activer le plasminogène.

IV. - SYSTEMES INHIBITEURS

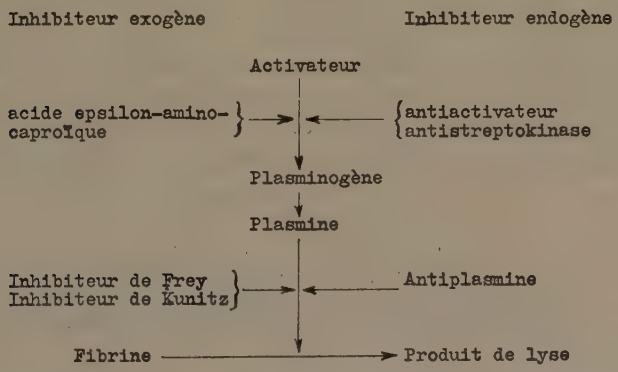
Les inhibiteurs sont essentiellement d'origine plasmatique. Ils existent dans les plaquettes, les albumines, les alpha et bêta globulines. On en a décelé dans certains tissus, en particulier dans le poumon, le pancréas et les parotides.

Aux différentes phases du processus de fibrinolyse correspondent différents inhibiteurs. Il en existe principalement deux :

1° Les inhibiteurs de l'activation : ceux-ci agissent d'une manière non encore expliquée. Parmi ceux-ci se place l'acide epsilon-amino-caproïque qui permet de bloquer l'activation du plasminogène ;

2° Les inhibiteurs de la plasmine : dans le sérum l'inhibition de la plasmine se fait en deux phases : une première rapide et une seconde lente. L'activité antiplasminique principale est trouvée dans les alpha 2 globulines du plasma.

Parmi les substances agissant comme inhibiteur à ce niveau il faut citer l'inhibiteur de KUNITZ, d'origine pancréatique, et l'inhibiteur de FREY, d'origine parotidienne.



Inhibiteurs du système fibrinolytique (*d'après* J. SALMON)

V. - ACTIVATION PHYSIOLOGIQUE DE LA FIBRINOLYSE

Normalement il existerait dans le sang une action fibrinolytique discrète et continue. Cela est dû à la présence d'activateurs libres dans la circulation sanguine et permet la redissolution constante des microthrombi et des dépôts de fibrine intra-vasculaire. Il n'existe pas normalement de plasmine libre dans le sang circulant. Cela est dû au fait que lorsque celle-ci est libérée en petite quantité, elle est aussitôt neutralisée par les quantités importantes de substances antiplasminiques. Ce n'est que lorsque l'activation du plasminogène est brutale et

importante, que les inhibiteurs sont débordés et que l'on peut trouver de la plasmine dans le sang circulant.

Les activateurs, par contre, présents de manière continuelle dans le sang, pourront diffuser à l'intérieur des caillots sanguins. Or, à ce niveau, l'activité inhibitrice est beaucoup moins importante du fait de la présence de fibrine, le plasminogène activé pourra s'attaquer à la fibrine du caillot et produire ainsi la lyse de ce dernier ou thrombolyse.

Si, dans les conditions normales, le sang ne présente qu'une activité fibrinolytique minime, celle-ci se trouvera considérablement augmentée dans certaines conditions et en particulier lors de l'anoxie, lors des efforts physiques, lors des états de choc ou après différents stress. L'augmentation de ce potentiel fibrinolytique peut également être sous la dépendance de facteurs psychiques : c'est ainsi que les émotions, les chocs nerveux, ou les états d'anxiété peuvent aboutir à une augmentation sensible du pouvoir fibrinolytique sanguin.

D'après KWAN, l'augmentation du potentiel fibrinolytique pourrait être sous la dépendance d'un réflexe à point de départ des vasa-vasorum, les états d'anoxie s'accompagnant d'une libération d'activateur à partir de la paroi des vaisseaux.

VI. - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE

Le degré de l'activité fibrinolytique du sang n'est pas constamment le même chez un individu donné. Il y a des variations constantes qui sont sous l'influence de stimulis divers (efforts).

Mais même au repos le pouvoir fibrinolytique du sang présenterait de légères variations : c'est ainsi que l'activité fibrinolytique varierait régulièrement au cours d'un nyctémère avec une légère augmentation dans les premières heures de la journée. D'après KAPPERT, l'activité fibrinolytique ne décroît pas avec l'âge et le pouvoir fibrinolytique du vieillard est le même que celui de l'homme jeune. Chez la femme, il y a un rapport entre le taux du plasminogène et le cycle menstruel. La fibrinolyse se trouve activée au moment des règles, c'est-à-dire lorsque le taux des œstrogènes est bas.

CHAPITRE III

PHYSIOPATHOLOGIE ET PATHOLOGIE

En pathologie les accidents fibrinolytiques peuvent survenir à la suite d'une libération importante d'activateurs. L'on sait, en effet, que de nombreux organes contiennent une quantité importante d'activateurs du plasminogène : lors d'attrition tissulaire, ou bien lors d'interventions portant sur ces organes, il pourra donc y avoir libération de quantités importantes d'activateurs, les inhibiteurs seront débordés, et la plasmine pourra exercer librement son activité protéolytique, non seulement sur la fibrine et sur le fibrinogène, mais sur diverses autres protéines sanguines et en particulier le facteur V (proaccélérine), le facteur VIII (globuline antihémophillique A).

L'apparition de phénomènes fibrinolytiques en pathologie peut également être due à une diminution du taux des inhibiteurs. Ceci se verra en cas de pathologie hépatique ou bien lors de diverses maladies sanguines, comme les leucoses ou bien les thrombopénies.

I. - CONDITIONS GENERALES D'APPARITION DES ACCIDENTS FIBRINOLYTIQUES

Le nombre des affections pouvant se compliquer de fibrinolyse est extrêmement varié. Mais dans la plupart des cas cette fibrinolyse restera latente ou bien ne se manifestera que par des apparitions d'accidents mineurs comme des ecchymoses, du purpura, des hémorragies partant d'une muqueuse.

Cette fibrinolyse biologique confirmée, mais qui ne se manifeste pas cliniquement, pourra donner lieu, à tout moment, à

une lyse aiguë, à l'occasion d'un stress quelconque, aboutissant à une rupture de l'équilibre. Il faudra donc savoir rechercher cette fibrinolyse latente par les tests de laboratoire (lyse des englobulines, thrombelastogramme, etc.) et faire un traitement préventif des accidents en cas de fibrinolyse confirmée. Il n'y a pas de rapport direct entre l'intensité de la fibrinolyse *in vitro* et l'importance des manifestations cliniques.

La fibrinolyse peut être due à la libération par certains organes de substances protéolytiques directement actives. Ce sera le cas lors de certaines affections pancréatiques ou bien lors d'affections prostatiques. En effet, la prostate renferme également une enzyme directement active sur la fibrine et sur d'autres protéines de la coagulation.

Mais le plus fréquemment les phénomènes de lyse seront dus à une activation anormale du système fibrinolytique physiologique. Ce sera le cas lors des interventions chirurgicales, dans les infections, les états de choc, les anoxies.

Enfin, la fibrinolyse peut également être due à une diminution des inhibiteurs physiologiques ; c'est le cas principalement lors des affections hépatiques, le foie étant un centre important d'élaboration des inhibiteurs.

II. - FIBRINOLYSES CHIRURGICALES

Tout acte chirurgical majeur comporte des risques de faire apparaître un syndrome fibrinolytique pouvant entraîner la mort par hémorragie cataclysmique. Ces accidents hémorragiques, dus à une activité lytique dans le sang circulant, ont été décrits, en particulier, dans les interventions pour cancer de la tête du pancréas, les blessures du pancréas, après splénectomie pour hypersplénisme ou leucémie, dans les amputations du sein, les surrénalectomies, les cholecystectomies ou les gastrectomies, les thyroïdectomies ou après résection intestinale.

Si les manifestations cliniques de fibrinolyse sont heureusement rares, après toutes ces interventions, il n'en est pas moins vrai que, chez un grand nombre d'opérés, l'on peut mettre en évidence, par des tests de laboratoire, une augmentation de l'activité lytique dans le sang circulant.

Nous avons déjà vu que la fibrinolyse apparaît même avant le début de l'anesthésie : elle peut alors être expliquée par

l'anxiété pré-opératoire. Au cours de l'intervention, il est possible que des activateurs tissulaires libérés par le traumatisme ou par la simple manipulation de certains organes soient responsables de ces fibrinolyses.

Les interventions chirurgicales qui prédisposent le plus à ces accidents fibrinolytiques sont : la chirurgie des cirrhoses, la chirurgie cardiaque, la chirurgie thoracique, la chirurgie urologique, la chirurgie obstétricale et gynécologique.

1) Chirurgie des cirrhoses hépatiques

Comme nous le verrons plus loin, les cirrhotiques sont des malades sujets plus particulièrement au risque d'hémorragie par fibrinolyse.

Chez nombre de ces malades, on pourra retrouver une fibrinolyse latente, biologiquement vérifiable, avant tout acte chirurgical. Comme, d'autre part, l'on sait que tout stress peut entraîner, à lui seul, une fibrinolyse chez un sujet normal, l'on comprend aisément qu'une intervention chirurgicale majeure pour hypertension portale exposera ces malades à de grands risques de fibrinolyse. Ils semblent suffisamment importants pour justifier une thérapeutique préventive, après toute anastomose porto-cave, par exemple.

2) Chirurgie cardiaque

Ce n'est que dans les dernières années, avec le développement de la chirurgie cardiaque et, en particulier, de la chirurgie à cœur ouvert, que les risques de fibrinolyse sont devenus appréciables dans ce domaine de la chirurgie. Les opérations cardiaques en normothermie, par exemple pour rétrécissement mitral, provoquent peu d'accidents hémorragiques.

L'hypothermie profonde, par contre, augmente les risques hémorragiques, mais c'est surtout la circulation extra-corporéale qui sera la cause principale de fibrinolyse en chirurgie cardiaque. Ces interventions entraînent des modifications biologiques ne portant pas seulement sur le système fibrinolytique. Elles accentuent les risques hémorragiques par :

— abaissement du fibrinogène plasmatique ;
— thrombopénie plus ou moins marquée ;
— abaissement des facteurs du complexe prothrombinique.

L'appareillage utilisé lors de la circulation extra-corporéale serait en grande partie responsable de ces troubles par défibrination et destruction des plaquettes et des hématies.

Au cours de l'hypothermie ce serait surtout l'anoxie tissulaire qui serait à l'origine des phénomènes de fibrinolyse. Il faudra savoir dépister les risques de fibrinolyse après chirurgie cardiaque. Le test le plus facile à utiliser et qui permet surtout de prendre du sang hépariné est celui de la lyse des euglobulines.

Selon SAMAMA et coll., un temps de 0 à 10 minutes indique une lyse aiguë avec un danger important d'hémorragie.

Si le temps de lyse se situe entre 10 et 30 minutes, c'est une lyse franche et l'on se trouve dans la zone d'alarme.

Enfin si le temps de lyse est situé entre 30 et 60 minutes, il s'agit d'une fibrinolyse modérée, entre 60 et 120 minutes d'une fibrinolyse fruste.

Suivant le résultat des tests biologiques après chirurgie cardiaque, il sera nécessaire ou non de mettre en œuvre un traitement antifibrinolytique qui pourra prévenir les accidents hémorragiques.

3) Chirurgie thoracique

La chirurgie thoracique, et plus particulièrement la chirurgie pulmonaire, peut également exposer le malade à un accident hémorragique important soit au cours de l'intervetnion, soit dans les suites opératoires.

Depuis MATHEY (1950), qui avait rapporté huit cas d'hémorragie mortelle après intervention intra-thoracique, plusieurs observations ont été publiées, signalant des hémorragies graves, surtout dans la chirurgie pulmonaire. Que ce soit au cours d'une exérèse pulmonaire ou bien d'une décortication, ou encore d'une lobectomie, le chirurgien est exposé à voir apparaître chez son malade, en cours d'intervention, une hémorragie diffuse, réfractaire à toute tentative d'hémostase et due au fait que le sang coagule normalement, mais qu'il y a aussitôt une redissolution du caillot. Ces accidents hémorragiques, dus à des phénomènes fibrinolytiques, peuvent n'apparaître que dans les suites opératoires et il se produit alors une hémorragie massive intra-thoracique.

L'on sait que le poumon est un tissu très riche en activateur tissulaire du plasminogène. Ce fait peut donc expliquer qu'après toute manipulation du tissu pulmonaire, il y ait une grande libération d'activateurs entraînant des phénomènes de lyse *in situ*. En effet, après la chirurgie pulmonaire, les phénomènes fibrinolytiques restent presque toujours confinés à l'intérieur de

la cavité thoracique. Si, à ce moment, on examine le sang périphérique, on retrouvera très rapidement une activité lytique dans la circulation générale.

4) Chirurgie urinaire

Les risques d'hémorragie d'origine fibrinolytique au cours de la chirurgie urinaire sont locaux. En effet, ce n'est que rarement que l'on assistera à des accidents lytiques généralisés. Cela se verra pourtant, en particulier, lors des cancers de la prostate.

Les phénomènes lytiques, au cours de la chirurgie urinaire, peuvent être en premier lieu expliqués par la présence de l'urokinase dans l'arbre urinaire. Cette enzyme, dont l'origine n'a pas pu encore être déterminée, s'écoule continuellement avec les urines et maintiendrait la liberté des voies urinaires en lysant les dépôts de fibrine. Au cours de la chirurgie urinaire, cette urokinase va donc s'écouler continuellement sur les caillots hémostatiques. Elle pourra ainsi activer le plasminogène qui est contenu dans ce caillot et provoquer la lyse des caillots.

D'autre part, certains auteurs pensent que l'urokinase aurait un pouvoir fibrinolytique propre, mais ce point de vue n'est pas partagé par la plupart des autres chercheurs.

La prostate est un tissu riche en activateur, mais c'est également un organe qui renferme des enzymes protéolytiques qui lui sont propres. L'exérèse d'un noyau adénomateux ou d'un lobe prostatique ou même le simple massage de la prostate au cours de la chirurgie urinaire, provoquerait une libération d'activateurs du plasminogène.

5) Obstétrique et gynécologie

En obstétrique ou en chirurgie gynécologique, les accidents fibrinolytiques sont connus depuis longtemps. Ils sont responsables d'accidents aigus, dramatiques, et se voient le plus fréquemment après un décollement prématuré du placenta, une embolie amniotique, un avortement provoqué ou une mort fœtale *in utero*.

Ces accidents, entraînant très rapidement une hypofibrinémie extrêmement marquée, sont dus à des phénomènes de coagulation intra-vasculaire qui, par contre-coup, déclenche une lyse physiologique intense.

L'on sait en effet que l'utérus est un organe très riche en activateurs du plasminogène ; cette propriété du tissu utérin

de pouvoir libérer l'activateur susceptible d'induire une lyse, serait responsable de la grande fluidité du sang menstruel.

L'on a constaté également que le taux du plasminogène et des inhibiteurs de la plasmine dans l'organisme serait en relation directe avec le taux des œstrogènes. Il en est de même pour les taux du fibrinogène et de certaines autres protéines sanguines. Il y aurait donc une variation régulière de l'activité fibrinolytique au cours du cycle menstruel.

III. - FIBRINOLYSES MEDICALES

Bien qu'ayant une symptomatologie clinique beaucoup moins bruyante que les fibrinolyses chirurgicales et obstétricales, les fibrinolyses médicales sont beaucoup plus fréquentes. L'examen systématique des tests biologiques révélateurs de la lyse, au laboratoire, montrent que l'on retrouve celle-ci dans une proportion importante des cas, alors qu'il n'y a aucune traduction clinique de cette tendance hémorragique.

D'après la statistique de P. Croizat et J.-P. Favre-Gylli, les fibrinolyses médicales représentent 83 % des formes dépistées au laboratoire alors que les formes chirurgicales et obstétricales n'atteignent pas 12 % (statistique portant sur 180 fibrinolyses dépistées au laboratoire).

Bien que sans grandes répercussions cliniques habituellement, ces fibrinolyses médicales forment un état humoral instable, qui peut évoluer brusquement vers une fibrinolyse aiguë.

L'étiologie de ces fibrinolyses est très variée et elles peuvent survenir au cours d'affections diverses, surtout de nature néoplasique.

Mais un certain nombre de groupes pathologiques y prédisposent plus particulièrement. A. Bel en retient quatre :

1° *Cirrhose hépatique :* des accidents de fibrinolyse peuvent survenir, chez des malades porteurs d'une cirrhose grave, en dehors de toute intervention chirurgicale. Cela peut se comprendre aisément quand on connaît le rôle attribué au foie dans le maintient de l'équilibre du système fibrinolytique.

D'une part, le foie se chargerait normalement de la destruction et de l'inactivation de l'activateur du plasminogène ; d'autre part, le foie élaborerait des inhibiteurs de la fibrinolyse. Au cours de la cirrhose il y aurait donc une augmentation des activateurs

et une diminution des inhibiteurs. L'importance des risques de fibrinolyse au cours d'une cirrhose est fonction de l'atteinte hépatique.

2° *Cancers avec métastases :* dans ce groupe on retrouve principalement le cancer prostatique avec métastases osseuses ; parfois le syndrome hémorragique est révélateur de l'affection et c'est devant l'apparition d'ecchymoses nombreuses que l'examen des voies urinaires et le toucher rectal font le diagnostic.

Les syndromes fibrinolytiques apparaissent habituellement assez tardivement au cours de l'évolution d'un cancer, de la prostate principalement, lorsqu'existent des métastases osseuses et surtout ostéomédullaire. L'on peut voir apparaître une diathèse fibrinolytique également au cours de l'évolution de certains sarcomes.

3° *Les hémopathies :* les hémopathies malignes surtout exposent à des risques de fibrinolyse. Ce sera le plus souvent une leucose aiguë ; mais il pourra s'agir également de leucose myéloïde ou lymphoïde, de myélome. Beaucoup plus rarement il s'agirait d'hémopathie bénigne, comme anémie hémolytique, thrombopénie, thrombocytopénie ou polyglobulie ?

4° *Les états de choc et causes diverses :* nous avons déjà vu que les fibrinolyses peuvent apparaître au cours de chocs opératoires ou de chocs émotionnels. Elles peuvent se voir également après les chocs thermiques ou les chocs protéiniques. L'on peut également rencontrer des fibrinolyses après piqûres venimeuses, après certaines médications (adrénaline, transfusions massives, chloroforme, etc.) au cours de maladies bactériennes (tuberculose, scarlatine entraînant un purpura fulminans), ou enfin au cours d'affections cardio-vasculaires (cardiopathie cyanogène, infarctus du myocarde, thrombose artérielle aiguë).

IV. - TRAITEMENT DES ETATS FIBRINOLYTIQUES

Dans les dernières dizaines d'années, les moyens thérapeutiques dans le domaine des accidents fibrinolytiques se sont accrus dans une proportion considérable et, alors qu'au début du siècle l'on ne pouvait opposer à ces troubles que des thérapeutiques substitutives, l'on est en mesure, actuellement, d'interrompre une activité lytique déclarée, même en cas de fibrinolyse aiguë.

1) Inhibiteurs d'enzymes

Le premier en date a été l'inhibiteur de la trypsine extrait de la fève de soja (*Soja bean inhibitor* ou SBI). De bons résultats thérapeutiques avaient été obtenus avec ce produit, mais son injection peut perturber de manière importante tous les stades de la coagulation. Il n'est plus utilisé à l'heure actuelle.

a) Inhibiteur de Kunitz

En 1936, Kunitz et Northrop ont pu isoler, à partir du pancréas, un polypeptide inhibant la trypsine. Son mode d'action se fait de manière stoechiométrique. Par la suite l'on constate que l'inhibiteur de Kunitz avait également une action inhibitrice sur d'autres enzymes telle que la chymotrypsine et surtout la plasmine. Le mode d'action de cet inhibiteur dans le système fibrinolytique se manifeste donc uniquement au niveau de la plasmine.

En France cet inhibiteur est commercialisé sous le nom d'*Iniprol* et il est titré en unité inhibitrice de protéinase, une unité étant définie comme capable d'inhiber l'activité d'une unité ST (Schwert et Takenaka) de trypsine. L'activité antiplasminique de l'Iniprol est considérable et ce produit a permis de beaux succès en thérapeutique humaine.

b) Inhibiteur de Frey

C'est là un inhibiteur extrait de la parotide du bœuf et qui avait été spécialisé sous le nom de *Trasylol* (Zymophren en France). Son mode d'action comme agent antifibrinolytique est semblable à celui de l'inhibiteur de Kunitz ; il agit directement sur la plasmine.

Son pouvoir antiplasminique serait 15 fois moins élevé que celui de l'inhibiteur de Kunitz (Leger et Soulier). C'est dire, qu'en matière d'inhibition de la plasmine une ampoule de 5 cm^3 d'Iniprol correspondrait à 15 ampoules de 5 cm^3 de Trasylol.

c) Acide epsilon-amino-caproique

C'est un acide aminé synthétisé en 1953 par Okamoto. Sa formule :

$$NH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — CH_2 — COOH$$

est voisine de celle de la lysine. A l'inverse des deux inhibiteurs précédemment décrits son action porte principalement sur l'activateur du plasminogène. Ce serait donc le médicament de choix pour prévenir les risques d'accidents fibrinolytiques aigus lors-

que le système fibrinolytique est en équilibre instable comme après une anastomose porto-cave. Mais lorsqu'il est administré à de fortes doses, l'acide epsilon-amino-caproïque peut également avoir une activité antiplasminique. Pourtant celle-ci est moindre et l'acide epsilon-amino-caproïque agit principalement au niveau de l'activateur du plasminogène.

2) Traitements substitutifs

Lorsqu'un accident fibrinolytique s'est déclaré il ne faudra pas seulement enrayer cette activité lytique grâce aux inhibiteurs d'enzymes, mais il conviendra également de remplacer les facteurs sanguins détruits par les agents lytiques.

— Transfusions sanguines : elles visent à rétablir la masse sanguine, à lutter contre le choc et à restaurer le taux de certains facteurs de la coagulation comme le complexe prothrombinique et le facteur VIII.

— Injections de fibrinogène : elles visent à ramener le taux du fibrinogène à un niveau permettant une coagulation normale. L'on injectera des doses minima de 3 à 6 grammes de fibrinogène qu'il faudra répéter en cas de persistance de phénomènes hémorragiques.

UTILISATION DE LA FIBRINOLYSE COMME MOYEN THERAPEUTIQUE DANS LES AFFECTIONS THROMBOEMBOLIQUES

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Si TILLET et GARDNER avaient été les premiers en 1933 à obtenir un agent pouvant provoquer la fibrinolyse à partir de souches de streptocoques hémolytiques, il fallut attendre jusqu'en 1952 pour que JOHNSON et TILLET obtiennent la lyse de caillots *in vitro* chez le lapin, à partir d'agents fibrinolytiques.

En 1955, les mêmes auteurs font les premières applications thérapeutiques de ces agents chez l'homme. Mais les premiers produits utilisés n'étaient pas purifiés et provoquaient des réactions chez des sujets traités, en particulier faisaient apparaître des chocs et des hyperthermies.

Depuis cette époque de nombreux auteurs se sont intéressés à ce moyen thérapeutique dans les affections thrombo-emboliques. En 1957, SHERRY et FLETSCHER avaient fait une étude biologique du phénomène et avaient montré que la thrombolyse est différente de la fibrinolyse. En effet, dans le premier processus il n'y a qu'une lyse des caillots sanguins par destruction de la fibrine, alors que la fibrinolyse aboutit à la destruction de divers autres facteurs sanguins. Ces mêmes auteurs ont également étudié à fond l'application thérapeutique des agents fibrinolytiques.

Parmi les auteurs qui se sont surtout intéressés à cette question citons encore CLIFFTON, ALKJAERSIG, KOLLER, MOSER, DEUTSCH. Plus près de chez nous, en Belgique, Messieurs SALMON à Liège et VERSTRATE à Louvain ont eu largement l'occasion d'utiliser les agents fibrinolytiques chez divers malades présentant des affections thromboemboliques.

I. - SUBSTANCES DISPONIBLES

Les agents thérapeutiques utilisés doivent pouvoir être bien supportés par l'organisme sans occasionner d'effets secondaires majeurs, provoquer une thrombolyse effective en agissant le moins possible sur les autres protéines sanguines et pouvoir être conservés facilement sans altération de l'activité enzymatique.

1) Streptokinase

La streptokinase est l'enzyme qui a été la première employée pour traiter les maladies thromboemboliques et c'est celle qui a été le plus utilisée dans ce domaine jusqu'à présent.

Elle agit au niveau du proactivateur sanguin qui sera transformé en activateur, celui-ci induisant la transformation du plasminogène en plasmine. Sous une forme extrêmement purifiée, elle ne provoque actuellement que rarement des effets secondaires, surtout marqués par une élévation de la température.

Induisant une lyse effective dans la circulation générale, son utilisation comportera d'importants risques hémorragiques et pour pouvoir les éviter il faudra avoir continuellement à sa disposition un laboratoire parfaitement entraîné et qui pourra suivre l'évolution des tests biologiques à toute heure du jour et de la nuit, pendant toute la durée du traitement.

Des affections streptococciques antérieures auront pu faire apparaître chez les malades des taux d'antistreptokinase élevés. Avant d'obtenir une activité fibrinolytique et surtout thrombolytique il faudra neutraliser ces anticorps.

D'autre part la streptokinase est hautement antigénique et au cours des traitements il apparaît des taux élevés d'antistreptokinase qui empêcheront la réutilisation de ce produit chez un même malade au cours des premiers mois qui suivent ce traitement.

La streptokinase est dosée en unité Christensen.

2) Urokinase

Obtenue à partir d'urines humaines, l'urokinase aurait des effets thérapeutiques extrêmement intéressants dans les affections thromboemboliques. Elle agit directement au niveau du plasminogène en transformant cette proenzyme en plasmine.

D'autre part l'urokinase n'est absolument pas antigénique et elle pourrait donc être réutilisée à des intervalles très rapprochés chez un même malade.

3) La fibrinolysine

C'est une substance qui a été également beaucoup utilisée en thérapeutique, par les auteurs américains surtout. Elle est formée par du plasminogène extrait du plasma bovin ou humain.

L'activation peut être obtenue par divers procédés, très simplement par la Streptokinase quand il s'agit de produits d'origine humaine ; par la Trypsine, par exemple, quand il s'agit de produits bovins. Après l'activation, on sépare l'activateur utilisé de la fibrinolysine mais la plupart du temps, dans le cas de plasminogène humain activé par la Streptokinase, on n'opère pas de séparation, les produits utilisés contenant des activateurs à côté de la fibrinolysine. (FLETCHER.)

Mais l'organisme contient normalement des taux élevés d'inhibiteurs de la plasmine qui permettront de neutraliser de fortes doses de fibrinolysine. Il sera donc nécessaire d'injecter de très fortes doses de ce produit pour obtenir un effet thérapeutique.

Cet agent est dosé en unités fibrinolytiques.

4) Thromboclase ou CY 58

Mise au point en France, par les Laboratoires Choay, la thromboclase ou CY 58 est préparée à partir de placenta humain permettant ainsi d'éviter l'introduction dans l'organisme humain de protéines hétérologues.

C'est une substance riche en proactivateur qui, au contact du réseau de fibrine, serait rapidement activé en activateur. Cette apparition d'activateur entraîne, suivant un mode enzymatique, la transformation du plasminogène adsorbé sur la fibrine du caillot, en plasmine. Cette dernière enzyme ne se trouvera donc qu'au niveau du caillot dont elle provoquera la lyse et il n'y aura pas d'activité protéolytique dans la circulation générale. D'autre part, comme le caillot ne contient qu'une très faible quantité d'inhibiteurs de la plasmine, ces derniers ne pourront pas entraver l'action thrombolytique.

Cette médication est très séduisante à priori dans le traitement des affections thromboemboliques car, habituellement bien supportée par le malade, elle n'entraîne aucun risque hémorragique et ne sera donc pas tributaire de contrôles fréquents des tests biologiques.

La thromboclase est titrée en unités thrombolytiques (unité Th) : « L'unité Th est la quantité de produit capable de désorganiser *in vitro* en moins de 60 minutes un réseau de fibrine formé à partir de 1 mg de fibrinogène dans ces conditions opératoires déterminées. »

5) Autres substances fibrinolytiques

D'autres enzymes ont été proposées comme agents thrombolytiques. Parmi elles il faut citer la trypsine. Mais à faibles doses elle transforme la prothrombine en thrombine et peut ainsi induire une coagulation intra-vasculaire avant d'activer la fibrinolyse. D'autre part elle détruit les protéines de la coagulation.

L'aspergilline O, qui est une enzyme protéolytique d'origine microbienne est encore au stade d'essai aux Etats-Unis.

La thrombine E, thrombine acétylée, qui a perdu son activité coagulante, mais conservé ses propriétés estérasiques, peut produire une fibrinolyse *in vivo* mais non *in vitro*. Elle n'a pas encore été employée en thérapeutique.

Les dérivés de l'acide nicotinique sont également capables d'induire un état fibrinolytique intense. Mais celui-ci ne sera que de courte durée (10 minutes) et l'on ne pourra pas le reproduire, par nouvelles injections de dérivés nicotiniques, avant quelques heures, voire même 24 heures.

Les substances pyrogènes sont également capables d'induire un état fibrinolytique passager. Mais celui-ci est de très courte durée et ce mode de traitement comporte l'inconvénient constant de fortes réactions thermiques.

II. - APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES SUBSTANCES THROMBOLYTIQUES

Les modes d'application des différents agents thrombolytiques dans le traitement des affections thromboemboliques, ainsi que la surveillance nécessaire au cours de ce traitement, varient avec la substance envisagée. Nous les envisagerons successivement pour la streptokinase, pour la fibrinolysine et pour la thromboclase.

1) La streptokinase

Elle peut être utilisée par voie intra-veineuse ou par voie intra-artérielle. De nombreux auteurs mettent en place un cathéter intra-artériel en cas d'oblitération artérielle, pour perfusion continue de streptokinase en dilution dans du sérum physiologique. Ce catheter sera laissé en place pendant la durée du traitement.

Les doses de streptokinase administrées à un malade au cours d'un traitement varient entre 500.000 et plus de 4.000.000 unités. Le traitement devra être poursuivi de manière ininterrompue pendant au moins 48 heures et jusqu'à 4 ou 5 jours.

Les risques hémorragiques associés à ce traitement nécessiteront une surveillance constante des tests de laboratoire. Par les différents tests qu'il sera utile de faire d'une manière répétée et qui permettront d'adapter la posologie, il faudra envisager principalement : la TID, le taux de prothrombine, le taux de fibrinogène, le taux de plasminogène, le temps de lyse du caillot, le thrombelastogramme et la lyse des euglobulines.

a) TID

La notion de TID (*titrated initial dose*) est basée sur la quantité de streptokinase nécessaire pour produire une fibrinolyse en moins de 10 minutes, d'un cm^3 du sang du malade. La TID est définie comme étant le produit de cette quantité multipliée par le volume sanguin du malade en cm^3 (calculée comme le 8e du poids du corps). Cette TID variera tout au cours du traitement.

b) Le taux de prothrombine

Le taux de prothrombine sera abaissé au cours du traitement par la streptokinase ; s'il devenait inférieur à 10 % les risques hémorragiques devraient faire interrompre le traitement.

c) Le taux du fibrinogène

Le taux de fibrinogène est un reflet fidèle de l'activité lytique de la streptokinase, tant que le plasminogène existant dans le sang circulant n'est pas épuisé. En effet l'administration de fortes doses de streptokinase provoquera une transformation du plasminogène en plasmine et tout se passe comme si cette plasmine était ensuite détruite. Il y aura donc un abaissement constant du taux du plasminogène, et, si les doses de streptokinase administrées ont été suffisamment élevées, il y aura un épuisement complet de plasminogène. Tant qu'il existe encore

du plasminogène dans le sang, le taux de fibrinogène sera abaissé au cours du traitement fibrinolytique à la streptokinase, mais à partir du moment où le plasminogène est épuisé l'on assistera à une réascension rapide du taux du fibrinogène.

Cette méthode thérapeutique est employée par VERSTRAETE à Louvain. En effet cet auteur pense que si l'on épuise rapidement le plasminogène les risques d'hémorragie diminuent, et la streptokinase continuera à activer le plasminogène absorbé au niveau du caillot et à induire la lyse du caillot.

La méthode de dosage du fibrinogène décrite par VERMYLEN et coll. est très simple et basée sur un temps de coagulation en présence d'un excès de thrombine, ce temps dépendant alors uniquement du taux de fibrinogène.

d) LE TAUX DU PLASMINOGÈNE

Nous venons de voir que le taux du plasminogène diminue au cours des traitements thrombolytiques à la streptokinase. La connaissance de ce taux sera donc également utile au cours du traitement.

e) TEMPS DE LYSE

Le temps de lyse du caillot renseignera d'une manière précise sur l'activité lytique développée dans le sang. Mais cette mesure est généralement longue. L'on peut obtenir un temps de lyse beaucoup plus rapide en diluant l'échantillon sanguin.

f) LYSE DES EUGLOBULINES

C'est une méthode qui a été décrite par VON KAULA et qui est actuellement largement employée pour mesurer l'activité lytique d'un sang donné. En effet c'est une méthode beaucoup plus rapide que la précédente et un temps de lyse de sang total de 3 à 4 heures correspondra à une lyse des euglobulines en 10 minutes.

g) THROMBÉLASTOGRAMME

C'est également une mesure qui permettra d'objectiver l'activité lytique du sang circulant. L'avantage de cette méthode c'est que les résultats sont directement inscrits sur papier, mais son inconvénient est également sa longue durée.

2) Fibrinolysine

La fibrinolyse peut également être administrée par voie intraveineuse ou intra-artérielle.

Les doses sont très variables : d'abord 30.000 U, puis 50.000, 90.000 et même plus de 200.000 U par jour. Ces doses peuvent être injectées en perfusion continue ou bien de manière discontinue à raison d'une ou deux fois toutes les 12 heures.

Les tests de contrôle du traitement sont sensiblement les mêmes que ceux précédemment décrits, mais ici on se basera principalement sur les tests permettant d'objectiver l'activité lytique.

Les résultats obtenus avec la fibrinolysine sont sensiblement égaux à ceux obtenus avec la Streptokinase et J. SALMON, dans une statistique récente, indiquait qu'il avait eu 5 succès sur 10 cas d'oblitération artérielle traitée par la fibrinolysine et 28 succès dont 9 partiels, chez 40 malades traités pour le même type d'affection par la Streptokinase. D'après FLETCHER, les fibrinolysines d'origine humaine utilisées contiennent de telles quantités de streptokinase qu'il est impossible de faire la part de la plasmine.

3) Thromboclase

L'étude de la thromboclase ou CY 58, ne remonte qu'à quelques années. Ce médicament a principalement été utilisé par COURBIER à Marseille, qui a obtenu de bons résultats cliniques. Mais dans la plupart des cas cet auteur n'a pu apporter la preuve de la reperméabilisation vasculaire, chez les malades, par des angiographies.

De bons résultats ont également été obtenus par DETRIE dans le service du Professeur LÉGER et par BARON dans le service du Professeur BROUSTET.

La thromboclase présente l'avantage de pouvoir être utilisée loin d'un centre spécialisé puisque, ne comportant aucun risque hémorragique, elle ne nécessite pas une surveillance aussi étroite que les deux précédentes substances. Il n'y aura donc aucune modification des tests de la coagulation. Le médicament peut être utilisé par injection intra-veineuse ou bien par injection *in situ* à l'endroit de la thrombose. Pourtant il faut savoir que le produit est extrêmement thermolabile. Il faudra donc le conserver continuellement à la glacière. D'autre part, préparé sous forme de produits lyophylisés, il s'hydrolyse très rapidement après dissolution. Après une heure son action est pratiquement nulle. Il ne devra donc pas être injecté en perfusion continue, mais il faudra faire des injections discontinues, au moyen d'une perfusion de sérum physiologique ou de sérum glucosé qui entretient la veine.

Les doses des CY 58 à utiliser sont très variables et l'absence de toxicité du produit permet d'en utiliser de très fortes doses (jusqu'à 6 ou 10 ampoules en une heure). COURBIER utilise une moyenne de 8 flacons par jour. Pour DETRIE la posologie moyenne est de une injection toutes les 6 heures et pour BARON, de un flacon toutes les 3 heures, mais en variant de 2 à 8 flacons par jour.

La durée du traitement est sensiblement égale à celle des autres traitements thrombolytiques et sera en moyenne de trois jours. Mais elle peut aller de 24 heures à 6 ou 7 jours.

Les réactions obtenues lors de ce traitement ont toujours été minimes selon les différents auteurs. Lors de ces traitements l'on pourra utiliser simultanément des anticoagulants tels que l'héparine ou la pindione, ce qui est contre-indiqué lors des traitements à la streptokinase ou à la fibrinolysine.

Récemment, nous avons appris que FAUREL administre 4 flacons toutes les six heures et semble avoir de meilleurs résultats. Le fabricant préconise l'emploi simultané d'héparine.

III. - INDICATION DES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES

Ce traitement vise à dissoudre les caillots oblitérant les différents vaisseaux sanguins. Il serait donc, à priori, indiqué dans toutes les maladies thrombemboliques. Mais le caillot sanguin, après sa formation, va rapidement s'organiser et il deviendra résistant à la lyse. Il faudra donc que l'accident thrombolytique soit récent et, en pratique, lorsque celui-ci date de plus de 3 jours les chances de succès seront minimes avec ce moyen thérapeutique.

Lors des embolies artérielles le caillot sanguin sera souvent un caillot ancien. Mais il a été prouvé expérimentalement (VERSTRAETE-SALMON) que l'on pouvait lyser tant les caillots primaires que les caillots secondaires, avec une thérapeutique thrombolytique instituée assez rapidement.

Les affections qui représenteront le plus fréquemment des indications de traitement thrombolytique, seront les phlébites récentes, les thromboses aiguës artérielles, les embolies périphériques, les embolies pulmonaires, les thromboses de l'artère

centrale de la rétine. D'autres indications, telles que l'infarctus du myocarde, ou surtout l'embolie cérébrale seront discutées.

Après intervention chirurgicale il serait utile de pouvoir disposer d'un agent qui puisse assurer la reperméabilisation des petites artères que l'on n'a pu atteindre au cours d'une embolectomie ou bien surtout de pouvoir dissoudre une thrombose fraîche, se reformant rapidement après désobstruction artérielle. Le CY 58 pourrait répondre à cet objectif puisque ne comportant aucun risque hémorragique, mais l'efficacité de ce produit lors des thromboses artérielles semble restreinte. Quant à l'utilisation de la streptokinase ou de la fibrinolysine dans les suites opératoires et surtout après mise en place de greffe vasculaire (Deaton) elle comporte de sérieux risques hémorragiques.

a) Phlébites récentes

La thrombose récente des veines (principalement des veines profondes) représentera l'indication de choix du traitement thrombolytique. Le traitement anticoagulant associé ou non à la phénylbutazone ou à d'autres médicaments classiques, permettra souvent d'obtenir une bonne amélioration clinique du syndrome phlébitique, mais ne permettra pas d'empêcher le plus souvent les inconvénients parfois importants que représentent les séquelles de phlébite. Si, avec les médicaments thrombolytiques, l'on peut obtenir une reperméabilisation vasculaire avec conservation du jeu valvulaire des veines, ce mode de traitement permettra d'éviter toutes ces séquelles.

b) Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles seront également de bonnes indications pour le traitement thrombolytique.

En matière d'ischémie périphérique des membres, notre Maître, le Professeur Fontaine, fait une distinction très nette entre les syndromes ischémiques partiels et les syndromes ischémiques totaux. Or, avec la médication thrombolytique l'on n'aura une disparition des caillots qu'après un laps de temps plus ou moins long qui peut aller jusqu'à 48 heures ou même plus. Dans les syndromes ischémiques totaux, on risque donc de laisser passer l'heure de l'intervention et d'aboutir à des lésions ischémiques irréversibles. L'indication du traitement thrombolytique devra donc tenir compte de l'intensité du syndrome ischémique. Par contre, pour les syndromes ischémiques partiels la question peut se poser de savoir s'il est bien utile de faire suivre au malade ce mode thérapeutique qui comprend un

certain nombre de risques avec la streptokinase ou la fibrinolysine, alors que le traitement classique, associant vasodilatateurs et héparine, peut obtenir également un résultat satisfaisant, dans l'immédiat tout au moins.

L'avantage du traitement thrombolytique sera alors de rétablir un axe artériel normal au niveau du membre et d'éviter ainsi les signes ischémiques ultérieurs, tels la claudication intermittente au niveau des membres inférieurs.

c) Embolies artérielles

Ici l'indication de traitement devra également être fonction du degré d'ischémie du membre atteint. Les embolies des gros troncs avec syndrome ischémique total aboutissant rapidement à des lésions irréversibles, devront être réservées en premier lieu à la chirurgie.

Salmon, à Liège, donne aux embolies et aux thromboses artérielles la place de choix parmi les indications de traitement thrombolytique. Il explique cette préférence par le fait que les embolies et thromboses artérielles ne seraient accessibles à la chirurgie que dans les six ou huit premières heures après l'accident. D'autre part certaines embolectomies, comme celles du carrefour aortique, sont très choquantes et comportent de gros risques opératoires.

d) Embolies pulmonaires

Lorsque l'embolie pulmonaire est massive elle est au-dessus de toute ressource médicale et seule une opération de Trendelenburg, pratiquée dans des délais extrêmement brefs, pourra sauver la vie du malade.

Mais l'on voit parfois des embolies pulmonaires qui, bien qu'incomplètes du moins au début, obstruent une partie importante de l'artère pulmonaire ou surtout de ses branches, et qui aboutira au décès du malade en quelques heures ou en quelques jours. Ces formes d'embolies pulmonaires formeront également de bonnes indications de traitement thrombolytique car l'hématose continuera à être assurée jusqu'à ce que le caillot sanguin soit lysé et que l'arbre artériel pulmonaire soit à nouveau entièrement perméable.

Les résultats de traitement thrombolytique dans les embolies pulmonaires seront pourtant très difficiles à apprécier car l'on assiste souvent à une amélioration spontanée rapide après une embolie pulmonaire partielle.

e) Thrombose de l'artère centrale de la rétine

Dans ces affections le traitement doit être institué d'une manière extrêmement précoce car le tissu nerveux est extrêmement sensible à l'anoxie et il y aura, très rapidement, des lésions irréversibles. Les résultats du traitement pourront être appréciés par l'examen du fond d'œil.

f) Infarctus du myocarde

Bien que discuté, l'infarctus du myocarde récent, devrait également faire partie des indications du traitement thrombolytique. Ceci évidemment dans les toutes premières heures, avant que la zone de nécrose ne soit constituée.

g) Embolies cérébrales

Cette affection doit être exclue des indications de traitement thrombolytique. En effet, les lésions nerveuses produites par l'oblitération vasculaire seront très rapidement irréversibles. D'autre part, il est souvent difficile de différencier une embolie cérébrale d'une hémorragie à ce niveau et le traitement par les agents thrombolytiques peut être très dangereux lors du ramollissement cérébral constitué.

IV. - CONTRE-INDICATIONS DES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES

Le traitement thrombolytique ne comporte que deux contre-indications absolues :

— une hémorragie importante au moment du traitement ;
— l'intolérance au produit.

Par contre, toutes les contre-indications relatives seront fonction des risques hémorragiques que comporte le traitement. Ce seront :

— les diathèses hémorragiques ;
— l'hypertension (risque d'hémorragie cérébrale) ;
— l'ulcère gastrique, une intervention majeure récente, une intervention sur la prostate.

Lorsque, malgré ces contre-indications relatives, l'on institue un traitement thrombolytique, il sera capital de pratiquer un contrôle extrêmement rigoureux des tests biologiques.

V. - COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS THROMBOLYTIQUES

1) Hémorragie

C'est la complication principale à redouter au cours du traitement thrombolytique par la streptokinase ou la fibrinolysine. En effet, ces deux agents entraînent une action protéolytique dans la circulation générale. Il y aura donc des altérations importantes portant sur des facteurs de la coagulation et qui pourront entraîner des hémorragies inquiétantes.

L'on évitera ces risques par un contrôle constant des facteurs de la coagulation et en particulier de la prothrombine qui ne doit pas descendre en-dessous de 10 à 15 % et du fibrinogène dont le taux ne doit pas s'abaisser au-dessous de 1 gramme pour mille.

En cas d'incidents hémorragiques, l'on pourra lutter efficacement contre la lyse avec les agents antifibrinolytiques actuels. Il faudra évidemment adjoindre à ces inhibiteurs un traitement symptomatique et en particulier des transfusions sanguines si la perte de sang a été importante.

2) Fièvre

L'élévation de la température était une réaction très fréquente avec les premiers produits utilisés. Les produits que l'on emploie actuellement sont hautement purifiés et les réactions fébriles seront plus rares. Pourtant elles surviennent encore dans un nombre non négligeable de cas et peuvent s'accompagner de frissons prolongés. On luttera contre cette fièvre par le phénergan et les corticoïdes.

3) Malaises

Au cours du traitement le malade signalera également, assez fréquemment, une sensation de malaise généralisé. Ces réactions accompagneront assez souvent les fortes élévations de la température avec frissons, mais on les verra également d'une manière isolée.

4) Hypotension

Complication devenue également très rare actuellement, une hypotension peut survenir après l'injection thrombolytique. Cette hypotension est en général sans gravité et un traitement symptomatique suffira pour ramener la tension à son niveau normal.

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

Pour étudier les possibilités thérapeutiques des agents thrombolytiques nous avons utilisé le CY 58 ou thromboclase et la streptokinase. Pour les deux produits nous avons fait une série d'expérimentations animales et une série d'expérimentations humaines.

A) EXPERIMENTATIONS ANIMALES

Celles-ci ont porté uniquement sur des chiens, dont le poids variait entre 11 et 26 kg. Dans un premier temps on a induit *in vivo* la formation d'un caillot dans une artère fémorale du chien, après un temps qui variait de 24 à 96 heures. Puis l'on faisait une artériographie qui permettait de prouver l'existence d'un caillot dans l'artère. Ensuite l'on injectait le produit thrombolytique, soit par voie intra-veineuse, soit par voie intra-artérielle après avoir ponctionné l'artère en amont de la thrombose. Une nouvelle artériographie de contrôle était faite immédiatement après ce traitement, un quart d'heure à une heure après la fin de l'injection du produit thrombolytique. Des nouveaux contrôles artériographiques étaient pratiqués le lendemain et, si la revascularisation du segment obstrué n'avait pas été obtenue, au cours des jours suivants.

Une des principales difficultés rencontrées au cours de ces expérimentations a été l'obtention d'une thrombose satisfaisante.

I. - PRODUCTION DE THROMBOSE INTRA-VASCULAIRE

1) Méthodes envisageables

Les différentes méthodes qui ont été décrites jusqu'à ce jour pour l'obtention d'un caillot intra-vasculaire sont très nombreuses. Cela prouve la difficulté de l'opération et cela montre qu'aucune des méthodes décrites ne donne de résultats parfaits dans cent pour cent des cas.

Il y a cent ans, VIRCHOW pensait que les principaux facteurs capables d'induire une thrombose intra-vasculaire étaient au nombre de trois :

— une altération des composantes sanguines ;
— un ralentissement du courant circulatoire ;
— une altération des parois vasculaires.

Les différentes méthodes qui sont utilisées actuellement portent essentiellement sur l'un ou plusieurs de ces facteurs.

a) INJECTIONS DE SUBSTANCES THROMBOSANTES

Elles consisteront à injecter dans la lumière vasculaire une substance pouvant induire la thrombose. Elles seront souvent associées à une ligature semi-constructive qui aura le double but d'obtenir un ralentissement circulatoire pour favoriser la thrombose et d'empêcher le glissement du caillot une fois que celui-ci est formé. L'on pourra également y associer une traumatisation de la paroi vasculaire.

α. *Sérum.*

Le sérum contient plusieurs éléments favorisant la thrombose et en particulier de la convertine qui accélèrera la transformation de la prothrombine en thrombine. Son injection *in situ* ou bien dans la circulation générale facilitera donc la coagulation. Nous avons trouvé dans la littérature deux méthodes de production de caillots qui sont basées sur ce principe.

1° Méthode de WESSLER et coll. : ces auteurs associent la production d'une stase à l'injection de sérum pour obtenir un caillot veineux : après avoir isolé une veine jugulaire de chien sur 3 à 6 cm, ils ligaturent toutes les collatérales ; puis ils injectent par voie intra-veineuse, dans une des pattes du chien, du sérum homologue (d'un autre chien). La quantité de sérum néces-

saire est au minimum de 90 cm^3. Une minute après cette injection, qui doit être effectuée rapidement, les auteurs isolent le segment veineux intéressé, par des clamps non traumatisants. Ce clampage est maintenu pendant une minute ; après ce laps de temps il existe une thrombose dans le segment jugulaire isolé.

2° Méthode de TSAPOGAS et coll. : ces auteurs travaillent sur la moitié distale des artères fémorales chez le chien. Après avoir disséqué l'artère ils isolent un segment de 5 cm par des ligatures de polythène. Ce segment artériel isolé doit comporter au minimum trois collatérales et par l'une d'elles, ils injectent 0,3 cm^3 de sérum homologue. Pendant ce temps d'injection les deux autres collatérales sont clampées temporairement. Après deux heures l'on inspecte le vaisseau pour vérifier la formation de caillots et les ligatures de polythène sont laissées en place. Après 48 heures le polythène est enlevé après que l'on ait mis des ligatures semi-constrictives sus et sous-jacentes pour empêcher l'embolisation du caillot.

Thrombine :

L'injection de thrombine *in situ* pourra inclure la formation de caillots. Plusieurs méthodes basées sur ce principe ont été décrites. Nous rapporterons la méthode qui a été utilisée par J. L. AMBRUS et ses coll. pour déclencher la formation de caillots dans les artères et dans les veines.

Après avoir isolé par des clamps un segment veineux ou artériel ne comportant qu'une seule collatérale, ils introduisent, par cette dernière, un cathéter fin. Par celui-ci le sang du segment isolé est aspiré, mélangé à du fibrinogène et réinjecté, ceci à trois reprises. Puis l'on injecte par la même voie 50 unités de thrombine. Après cela les auteurs retirent le cathéter et lient la collatérale.

Ils appliquent ensuite une ligature semi-constructive, proximale s'il s'agit d'une veine, distale s'il s'agit d'une artère. Les clamps sont retirés après une demi-heure et après 24 heures il existe une thrombose dans le segment vasculaire correspondant.

Thromboplastine :

L'injection d'une solution de thromboplastine a été utilisée par S. SHERRY et coll. pour obtenir une thrombose artérielle chez le chien.

Après libération de l'artère, ces auteurs isolent un segment de 1 à 2 cm entre deux ligatures. Les collatérales artérielles de ce segment sont liées et sectionnées. Puis ils injectent dans ce

segment environ 1 ml d'une solution de thromboplastine. Ensuite, ils enlèvent la ligature proximale pour permettre au sang de remplir à nouveau le segment artériel. La thrombose se forme progressivement et après formation d'un caillot ferme (habituellement 5 à 10 minutes) les auteurs retirent la ligature distale.

Agents sclérosants ou irritants :

L'injection de ces substances à l'intérieur de la lumière vasculaire peut induire la formation d'une thrombose, principalement en irritant la paroi endothéliale. Nous avons trouvé dans la littérature deux méthodes basées sur ce principe :

1° Méthode au morrhuate de sodium : E. E. Cliffton et ses coll. utilisent une méthode de production de caillots qui leur donne de très bons résultats. Ils opèrent sur la veine fémorale chez le chien.

Après avoir disséqué un segment veineux ils en isolent 3 cm par clampage. Puis ils aspirent le sang contenu dans ce segment veineux et injectent 0,3 cm^3 de morrhuate de sodium à 5 %. Après avoir laissé en place le produit pendant 10 minutes, ils ouvrent, de manière temporaire, le clamp distal pour permettre le remplissage du segment veineux en sang. Lorsque ce remplissage s'est effectué ils referment le clamp distal. Les clamps sont laissés en place pendant 2 heures. Après ablation de ceux-ci on obtient un bon caillot.

Dans la plupart des cas cette thrombose est obtenue après 2 à 3 heures, mais parfois elle ne se produit qu'après 24 heures.

2° Méthode au phénol : D. L. Sabiston et ses coll. utilisent une méthode analogue à la précédente pour obtenir des caillots dans la veine cave inférieure du chien.

Après avoir libéré la veine cave inférieure dans sa portion sous-rénale, ils lient toutes les collatérales, sauf une. Par cette collatérale restante ils introduisent un cathéter dans la veine cave inférieure. Puis ils mettent en place des clamps sur les deux veines iliaques au ras de la veine cave et sur la veine cave inférieure, en dessous des veines rénales. Par le cathéter ils aspirent le sang contenu dans la portion isolée de la veine cave, puis ils injectent 1 cm^3 d'une solution de phénol à 90 %. Celui-ci est réaspiré après une minute de temps et la veine cave nettoyée au sérum physiologique. Enfin les clamps sont retirés, la thrombose commence à se former en 24 heures et l'obstruction sera complète en 5 jours.

ε. *Caillots :*

L'injection intra-vasculaire d'un caillot préformé *in vitro* est également utilisé pour induire une oblitération vasculaire.

R. Courbier et ses coll. utilisent cette méthode pour obtenir une obstruction de l'artère fémorale chez le chien.

Dans un premier temps ils cherchent à obtenir un caillot *in vitro* en laissant le sang pendant 1/4 d'heure, une heure et même jusqu'à 48 heures. Après avoir introduit un cathéter par une collatérale dans un segment artériel ils mettent en place une ligature semi-constrictive à la partie distale du segment artériel. Puis ils injectent, par le cathéter, le caillot préformé dans l'artère. Grâce à la ligature semi-constrictive distale, ce caillot ne peut pas glisser vers le bas.

b) Traumatisation mécanique des vaisseaux

Cette traumatisation peut être obtenue sans ouverture de la lumière vasculaire, par exemple en traumatisant l'artère avec une pince qui est serrée modérément. L'on peut également provoquer une lésion de l'intima après ouverture du vaisseau que l'on suturera après traumatisation. H. L. Deaten et ses coll. pratiquent même une intimectomie et obtiennent, après suture de l'artère, 95 % de thromboses, après une heure.

L'on peut enfin provoquer une traumatisation de l'intima sans ouverture de l'artère, par exemple par introduction dans la lumière artérielle d'un fil métallique qui permettra de gratter l'endartère.

c) Utilisation de courant électrique

Le courant électrique a également été utilisé pour obtenir la formation d'un caillot intra-vasculaire.

C'est ainsi que R. D. Williams et L. C. Carey ont décrit une méthode pour obtenir une thrombose standard dans la veine jugulaire du chien. Après avoir isolé la veine sur 5 cm ces auteurs placent autour d'elle, et sur une longueur de 2 cm, deux demi-cylindres de fil conducteur. Ces deux demi-cylindres sont reliés à des électrodes et l'on y applique un courant de 5 milliamp. En même temps ils produisent une stase veineuse. Après une heure ils obtiennent un bon caillot.

d) Stase sanguine

M. L. Anderson et Th. W. Shields ont étudié l'importance du facteur de la stase sanguine sur la production d'une thrombose intra-vasculaire.

Ces auteurs lient la veine cave inférieure au-dessous des veines rénales. Si cette ligature reste isolée, ces auteurs n'obtiennent une bonne thrombose que dans 20 % des cas.

Si par contre l'on associe à cette stase un traumatisme veineux (ponction veineuse), l'on n'obtient une bonne thrombose dans 80 % des cas.

W. H. E. Roschlau et R. H. Painter utilisent également une association de la stase sanguine et du traumatisme pariétal pour obtenir une thrombose dans l'artère fémorale du chien.

2) Méthodes utilisées

Au début de notre expérimentation nous avons employé plusieurs méthodes pour obtenir une thrombose, aucune de ces méthodes ne nous donnant entièrement satisfaction. Finalement la méthode qui nous a permis d'obtenir les caillots les plus satisfaisants est une méthode inspirée par celle de Roschlau et Painter. Mais, chronologiquement, c'est la méthode que nous avons employée en dernier. C'est d'ailleurs la seule méthode que nous avons employée lors de l'expérimentation portant sur la streptokinase. Une autre méthode, qui nous a donné d'assez bons résultats, utilisait une traumatisation artérielle, une injection de thrombase et une production de stase sanguine.

Nous ne classerons pas ces méthodes d'après leur ordre chronologique d'utilisation, mais d'après la qualité de la thrombose obtenue.

a) Première méthode :

Cette méthode associe la stase sanguine dans l'artère et la traumatisation de l'endartère.

Après avoir anesthésié le chien au penthotal, l'on découvre une artère fémorale, dans sa portion proximale, sur une dizaine de centimètres. Cette artère est disséquée et l'on libère un segment artériel de 2 à 3 cm en liant et sectionnant toutes les collatérales sauf une. La collatérale restante se trouvait de préférence à l'extrémité distale du segment artériel. Puis l'on place sur l'artère, à quelques millimètres en dessous de la collatérale restante, une ligature au nylon. Pour éviter de provoquer un traumatisme important de la paroi artérielle, cette ligature est serrée sur un bout de bois (bout d'allumette) qui est placé à l'extérieur de l'artère.

Un clamp est ensuite appliqué au niveau de l'extrémité proximale du segment artériel libéré. Par la collatérale restante l'on

introduit une aiguille dont on a pris soin au préalable de recourber l'extrémité. Cette aiguille était, dans la plupart des cas, une aiguille hypodermique. Avec l'extrémité de cette aiguille, l'on gratte ensuite l'endartère sur tout son pourtour. Puis l'on retire l'aiguille et on lie la collatérale. Enfin, l'on enlève à nouveau le clamp proximal. La ligature distale est laissée en place.

L'artère est à nouveau vérifiée après 24 heures et dans nombre de cas il existait à ce moment-là une thrombose occlusive intra-artérielle. Si c'est le cas l'on enlève la ligature distale et le bout de bois. Sinon, ceux-ci étaient laissés en place 24 heures de plus.

b) Deuxième méthode :

Après avoir anesthésié le chien et découvert un segment artériel que l'on libérait entièrement de ses collatérales, ce segment était traumatisé sur toute sa longueur à l'aide d'une pince porte-aiguille que l'on serrait successivement et modérément à tous les niveaux de la portion artérielle envisagée. Des clamps étaient ensuite placés en amont et en aval du segment artériel et l'on ponctionnait celui-ci à l'aide d'une aiguille par laquelle l'on introduisait une ampoule de thrombase au préalable dissoute dans 0,5 ou 1 cm^3 de sang. L'on plaçait ensuite une ligature semi-constrictive distale, au nylon. Après cela l'aiguille était retirée et l'on attendait 1/4 d'heure avant de retirer également les clamps vasculaires.

L'artère était à nouveau vérifiée au bout de 24 heures et, s'il n'y avait pas de caillots à ce moment-là, l'on recommençait la vérification au bout de 48 puis de 72 heures.

c) Autres méthodes :

Toutes les méthodes que nous allons décrire ci-après avaient été utilisées chronologiquement avant les deux méthodes précédemment décrites.

ε) *Méthode a.*

Cette méthode est semblable à celle que nous avons précédemment décrite sous le titre de « deuxième méthode », mais pour traumatiser l'artère l'on utilisait des ligatures au nylon n° 6 qui étaient serrées à tous les niveaux du segment artériel et qui étaient enlevées à nouveau immédiatement.

β) *Méthode b.*

Dans cette méthode le traumatisme de l'artère était également obtenu à l'aide de ligatures étagées d'un fil de nylon ; l'on

injectait également de la thrombase diluée mais sans y associer de production de stase sanguine par ligatures semi-constrictives distales.

γ) *Méthode c.*

Après avoir provoqué une traumatisation de l'endartère à l'aide d'une pince porte-aiguille, comme précédemment décrit, l'on met en place une ligature semi-constrictive distale et l'on ponctionne l'artère à l'aide d'une aiguille. Par cette dernière est introduit dans la lumière un caillot préformé *in vitro*.

δ) *Méthode d.*

A l'aide de cette méthode l'on a voulu provoquer une lésion de l'intima à l'aide de soude caustique à 4 %. Celle-ci était introduite dans un segment artériel isolé par des clamps. Elle était laissée en place une minute après quoi on la réaspirait et lavait l'artère au sérum physiologique. Puis l'on enlevait les clamps après avoir mis en place une ligature semi-constrictive distale.

ε) *Méthode e.*

Cette méthode avait pour but d'obtenir une thrombose en se basant principalement sur l'obtention d'une stase sanguine.

Après avoir isolé et disséqué un segment artériel et y avoir placé des clamps en amont et en aval, l'on ouvre l'artère et l'on suture, à l'intérieur, de la lumière vasculaire perpendiculairement à l'axe du vaisseau, un filtre découpé en rondelles. Puis l'artère est à nouveau suturée.

θ) *Méthode f.*

L'on isole un segment artériel que l'on libère de toutes ses collatérales. Puis après avoir placé des clamps en amont et en aval, l'on ponctionne l'artère pour y introduire du sclerana à 30 % que l'on laisse en place pendant 3 minutes ; ensuite l'on réouvre les clamps pendant 3 minutes, après quoi le segment artériel est à nouveau isolé par des clamps. Ceux-ci sont retirés au bout de 30 minutes après que l'on ait mis en place une ligature semi-constrictive distale.

3) Résultats obtenus pour la production d'une thrombose

Pour pouvoir effectuer une expérimentation valable, il nous fallait obtenir un caillot bien formé dans un minimum de temps.

En effet, suivant les différents auteurs, les agents thrombolytiques n'induisent, dans la plupart des cas, une lyse du caillot que lorsque celui-ci est âgé de moins de trois jours.

La qualité du caillot obtenu et le pourcentage de thrombose ont varié avec les différentes méthodes. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la méthode n° 1. D'assez bons résultats ont également été obtenus avec la méthode n° 2. Ce sont ces deux méthodes que nous avons employées dans la majorité des cas.

30 chiens ont été utilisés pour l'expérimentation et sur ces 30 chiens il a été pratiqué 42 groupes d'expériences.

a) Première méthode :

Cette méthode pour obtenir la formation d'un caillot intra-artériel a été utilisée 20 fois. Sur ces 20 essais nous avons obtenu :

— 16 bonnes thromboses ;
— 2 thromboses partielles non occlusives ;
— 2 absences de thrombose.

Dans les 16 cas où nous avons obtenu une bonne thrombose le caillot a été obtenu dans 4 cas après 24 heures, dans 11 cas après 48 heures, et dans un cas après 72 heures seulement.

Parmi ce groupe de chiens, pour lesquels le caillot intra-artériel avait été obtenu à l'aide de la méthode n° 1, nous avons pris trois chiens comme témoin. Chez ces chiens le caillot intra-vasculaire persistait pendant au moins une semaine, et restait en place, adhérent à la paroi, même après ablation de la ligature distale. Chez deux de ces témoins, nous avons observé une reperméabilisation partielle de l'artère après le huitième jour. Chez le troisième témoin l'oblitération artérielle a persisté pendant trois semaines, mais nous avons également observé une reperméabilisation partielle après 21 jours.

b) Deuxième méthode :

Cette méthode pour obtenir un caillot intra-artériel a été utilisée 10 fois. Sur ces 10 essais nous avons obtenu :

— 6 bonnes thromboses ;
— 4 absences de thrombose.

Dans les 6 cas où nous avons obtenu une bonne thrombose le caillot était bien formé dans 2 cas après 24 heures, dans 3 cas après 72 heures, et dans 1 cas après 96 heures seulement.

Parmi ce groupe de chiens deux sujets ont servi de témoin :

— chez le premier chien témoin, le caillot a persisté pendant 18 jours, mais après ces 18 jours nous avons observé une reperméabilisation partielle de l'artère oblitérée ;

— le deuxième chien qui a servi de témoin n'a été contrôlé que jusqu'à 4 jours. Le caillot persistait de manière complètement occlusive ; malheureusement il n'a pas été possible de contrôler par la suite la persistance de l'oblitération.

c) Autres méthodes :

α) *Méthode a.*

Cette méthode associait un traumatisme de la paroi à l'aide d'un fil de nylon, une injection de thrombase et une ligature semi-constrictive distale. Cette méthode a servi pour 4 essais de production de caillots. Parmi ces 4 essais nous avons obtenu trois bonnes thromboses, et une absence de thrombose.

Sur les trois bonnes thromboses le caillot fut obtenu une fois après 72 heures et deux fois après 96 heures seulement.

β) *Méthode b.*

Cette méthode était semblable à la précédente mais sans ligature semi-constrictive distale.

Nous l'avons utilisée une fois et avons obtenu une bonne thrombose après 72 heures.

γ) *Méthode c.*

Cette méthode associait un traumatisme de la paroi vasculaire à l'aide d'une pince, une injection d'un caillot sanguin et une ligature semi-constrictive distale.

Nous avons utilisé cette méthode 4 fois ; sur ces 4 essais nous avons eu :

— 1 bonne thrombose après 48 heures ;

— 3 absences de thrombose.

δ) *Méthode d.*

Cette méthode a constitué en l'irritation de l'endartère par de la soude caustique à 4 % et une ligature semi-constrictive distale associée.

Nous l'avons utilisée une fois et n'avons pas obtenu de thrombose.

ε) *Methode e.*

Ici nous avons suturé un filtre en matériel de synthèse, à l'intérieur de la lumière artérielle.

Nous l'avons fait une fois et avons obtenu une thrombose partielle après 48 heures.

θ) *Méthode f.*

Enfin cette méthode consistait en une irritation de l'endartère à l'aide de sclerana et une ligature semi-constrictive distale.

Nous l'avons utilisée une fois sans obtenir de thrombose.

4) Discussion

Pour expérimenter les agents thrombolytiques nous avons donc pratiqué dans 42 cas un essai de production de caillot. Dans 28 cas nous avons obtenu une thrombose satisfaisante entièrement occlusive, adhérente à la paroi, qui ne s'embolisait pas vers la périphérie et qui persistait pendant au moins une semaine.

Parmi les témoins nous n'avons observé aucune persistance complète de la thrombose après trois semaines. L'on peut donc se demander si notre expérimentation a été valable du fait que les caillots qui n'étaient pas traités par les agents thrombolytiques subissaient également une lyse spontanée.

Mais cette lyse spontanée n'est jamais survenue avant 8 jours chez les animaux témoins. Chez les animaux traités par des agents thrombolytiques, par contre, la lyse, lorsqu'elle avait lieu, survenait toujours dans les 48 heures qui suivaient l'injection de l'agent lytique. Lorsque cette lyse n'avait pas lieu immédiatement, la thrombose suivait l'évolution de celle des animaux témoins et, dans plusieurs cas qui ont été contrôlés à longue échéance, l'on observait également une redissolution du caillot après 15 jours ou 3 semaines, comme si l'agent thrombolytique n'avait en rien modifié l'évolution du caillot.

La lyse spontanée des caillots produits chez les chiens ayant des artères saines par ailleurs, semble donc indiquer que le système fibrinolytique du chien sera activé spontanément en présence d'une thrombose. Cette fibrinolyse spontanée permettra au bout d'un laps de temps variant entre 8 jours et 3 semaines, une lyse du caillot et une reperméabilisation de l'artère.

II. - EXPERIMENTATION LYTIQUE CHEZ LE CHIEN

Parmi les 28 chiens chez lesquels nous avions obtenu une bonne thrombose intra-artérielle, 19 ont été traités par des agents lytiques. 5 chiens avaient servi de témoin et chez 4 autres chiens nous avions pratiqué une artériectomie.

Le mode d'expérimentation des agents lytiques était le suivant :

1) Expérimentation de la thromboclase

Lorsqu'on avait obtenu un bon caillot oblitérant entièrement l'artère, nous commencions par vérifier cette oblitération par une artériographie en ponctionnant l'artère en amont du caillot.

Par une perfusion de sérum glucosé branchée sur une veine périphérique, l'on pouvait ensuite injecter, de manière discontinue, le CY 58. Ces injections étaient faites dans la partie distale du tuyau de perfusion en clampant celui-ci en amont.

Dans un cas l'on a associé à ces injections intra-veineuses une injection intra-artérielle de thromboclase *in situ.*

Dans tous les autres cas la thromboclase n'a été injectée que par voie intra-veineuse. Les injections étaient faites dans un espace de temps court et qui variait entre 10 minutes et une heure.

Une deuxième artériographie était alors pratiquée une heure à une heure et demie après la première. Si la thrombose persistait l'on faisait de nouveaux contrôles artériographiques après 24 heures, puis les jours suivants durant 3 ou 4 jours. Chez certains de ces chiens nous avons pratiqué des contrôles après 10 ou même 20 jours.

2) Expérimentation de la streptokinase

Après obtention d'un bon caillot oblitérant l'on pratiquait également une artériographie qui objectivait cette oblitération intra-vasculaire. Puis par l'aiguille de ponction artérielle nous injections la streptokinase diluée dans 50 cm^3 de sérum glucosé. Cette injection était faite en 10 à 20 minutes.

Dans certains cas nous avons fait également une injection intra-veineuse simultanée et celle-ci était pratiquée à l'aide d'une perfusion de sérum glucosé branché sur une veine périphérique

des pattes antérieures. La streptokinase était diluée dans le sérum glucosé que l'on perfusait.

Cette injection intra-veineuse de streptokinase pouvait enfin être réalisée isolément, sans l'associer à une injection intra-artérielle. La perfusion intra-veineuse du sérum glucosé contenant la streptokinase durait une demie-heure à une heure.

Une deuxième artériographie était ensuite pratiquée une heure après la première. Après 24 heures l'on pratiquait un nouveau contrôle artériographique (dans un cas ce contrôle a été pratiqué après 18 heures et dans un autre cas il n'a pas pu être pratiqué).

Dans les jours suivants la persistance de l'oblitération ou de la perméabilité était contrôlée par la palpation et une artériographie n'était à nouveau pratiquée que si l'on observait un changement quelconque, à la palpation.

3) Mesures communes aux deux modes d'expérimentation

Dans tous les cas les chiens étaient anesthésiés au penthotal.

Après rasage, la découverte d'une artère fémorale était réalisée par une incision de 20 cm de long, à la face interne de la région inguinale correspondante.

Le champ opératoire était nettoyé, badigeonné au mercurochrome et on utilisait un matériel et des champs stériles pour travailler. Mais les précautions de stérilité n'étaient pas rigoureuses et lorsque, par exemple, l'on prenait un bout de bois pour la ligature distale de l'artère, l'on utilisait un bout d'allumette que l'on avait simplement passé à l'alcool.

En fin d'intervention l'on refermait la plaie sur antibiotiques (pénicilline, streptomycine en poudre).

B) EXPERIMENTATION HUMAINE

Notre expérimentation des produits thrombolytiques en clinique humaine a porté sur 29 malades. Parmi les affections que nous avons traitées l'on comptait :

— 19 phlébites (deux cas de phlébite chez un même malade) ;
— 6 embolies artérielles ;

— 2 thromboses de prothèses artérielles ;
— 2 thromboses aiguës artérielles ;
— 1 artérite.

Le mode d'application des agents thrombolytiques n'a pas été le même avec la thromboclase et avec la streptokinase.

1) Thromboclase

Dans le chapitre « rappel de notions de thrombolyse » nous avons vu que le traitement à la thromboclase ne comportait pas de risques hémorragiques et que sa surveillance n'avait donc pas besoin d'être rigoureuse.

Au début de l'expérimentation nous avons pratiqué une surveillance de la crase sanguine, du thrombélastogramme, du taux de prothrombine, mais nous n'avons jamais vu de modification notable des éléments de la crase sanguine et n'avons jamais observé de lyse au thrombélastogramme.

Nous avons donc abandonné ces différents tests et nous limitions finalement à une surveillance clinique du malade.

2) Streptokinase

Les risques hémorragiques que comporte ce mode thérapeutique rendent nécessaires une surveillance constante et rigoureuse du malade de jour comme de nuit pendant toute la durée du traitement. Cette surveillance doit être clinique et biologique et à tout moment l'on doit pouvoir disposer d'un laboratoire bien équipé et entraîné pour vérifier les variations des tests biologiques ou de constantes sanguines.

Au début de notre expérimentation cette surveillance était faite :

— avant l'injection du produit lytique ;
— 4 heures après le début du traitement ;
— puis toutes les 6 heures.

Actuellement, si nous continuons à faire les deux premiers examens avant le traitement et après 4 heures, nous nous contentons par la suite d'un contrôle toutes les 8 heures.

Les différents tests que nous avons contrôlés régulièrement au cours du traitement étaient :

— TID ;
— Taux de coagulation ;
— Taux de prothrombine.

De plus nous pratiquions toutes les 24 heures un thrombélastogramme et un examen de la crase sanguine.

Actuellement, nous basant sur le mode de surveillance de SALMON à Liège, et de VERSTRAETE à Louvain, nous pratiquons également une surveillance régulière du taux de fibrinogène et du taux de plasminogène.

La posologie était adaptée aux résultats de ces différentes mesures et en particulier à l'évolution de la TID et du taux de prothrombine qui ne doit pas tomber en dessous de 10 %. La mesure du taux de fibrinogène permet de suivre, d'une manière plus fidèle, l'activité lytique dans le sang. Il convient d'adapter la posologie de manière à ce que le taux de fibrinogène ne tombe pas au-dessous de 1 gramme p. mille.

3) Mesures communes aux deux modes thérapeutiques

Dans tous les cas l'évolution de l'affection était suivie au point de vue clinique et dans la plupart des cas par des contrôles angiographiques.

Pour les phlébites l'on mesurait l'importance de l'œdème par des mensurations. L'on faisait également une phlébographie avant le début du traitement et 8 à 20 jours plus tard.

Dans les cas d'oblitération artérielle l'on pratiquait une surveillance quotidienne des pouls et de l'état vasculaire du membre, mais les contrôles principaux sur lesquels nous basions les résultats de notre traitement, étaient également des contrôles artériographiques. L'on faisait une artériographie avant le début du traitement. Dans les jours suivants, l'on pratiquait une artériographie de contrôle à moins que l'on puisse avoir un contrôle direct de l'artère, soit par intervention, soit par dissection de la pièce après décès ou amputation.

C) PRODUITS UTILISES

Nous avons employé d'une part le CY 58 ou thromboclase, préparé par les Laboratoires Choay, et qui est commercialisé dans des flacons titrés à 500 U. Th.

D'autre part nous avons employé la streptokinase, également commercialisée, en France, par les Laboratoires Choay. Certains de ces flacons étaient titrés à 280.000 U. et les autres à 300.000 unités.

Lorsque l'hémostase ne pouvait être obtenue spontanément après traitement par agents lytiques, nous avons utilisé des injections intra-veineuses d'une préparation d'acide epsilon-amino-caproïque (hémocaprol ou capramol).

N.B. : Au cours de ce travail, nous utiliserons indifféremment le terme « flacon » ou « ampoule » pour désigner la posologie de la thromboclase.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS DES CHIENS

Lors de l'expérimentation animale nous avons traité 19 chiens avec des agents trhombolytiques. 10 chiens ont eu un traitement avec de la thromboclase et 9 chiens ont eu un traitement avec de la streptokinase.

Expérimentation animale de la thromboclase

- CHIEN N° 1

Le caillot avait été obtenu par suture transversale d'un filtre dans la lumière vasculaire, perpendiculairement à l'axe de l'artère. Il s'agissait d'un caillot de 48 heures dans l'artère fémorale.

En 20 minutes l'on fait une injection de 2 ampoules de thromboclase par voie I.V.

L'on n'a pas observé de disparition du caillot dans les jours suivants.

- CHIEN N° 3

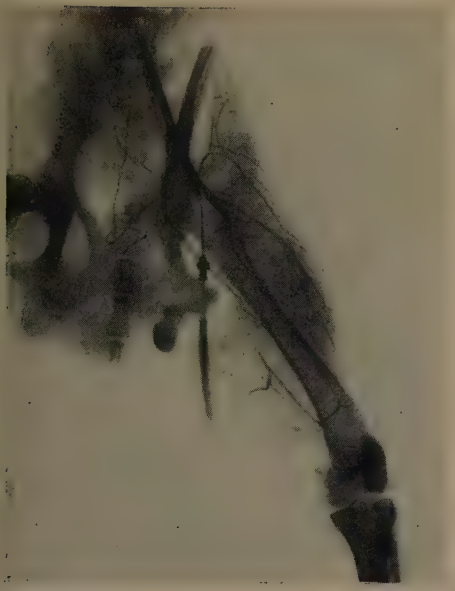
Le caillot avait été obtenu dans l'artère fémorale par traumatisme pariétal à l'aide d'un fil de nylon et par injection de thrombase. L'âge du caillot était de 72 heures.

En une demi-heure l'on injecte deux ampoules de CY 58 par voie I.V. Il n'y a pas eu de disparition de caillot dans les trois jours suivants.

- CHIEN N° 5

Le caillot avait été obtenu dans l'artère fémorale par l'association d'un traumatisme pariétal à l'aide d'un fil de nylon, d'une injection de thrombase dans la lumière artérielle et d'une ligature semi-constrictive distale. Ce caillot datait de 4 jours.

En une demi-heure l'on injecte trois ampoules de CY 58 par voie I.V. Après 48 heures l'on obtient une reperméabilisation complète de l'artère.



14-3-1963 18-3-1963

CHIEN N° 6 : *Témoin*

Caillot de 72 heures; pas d'injection de produit lytique. Persistance du caillot après 4 jours.

- **CHIEN N° 7**

Le caillot avait été produit dans l'artère fémorale par la même méthode que chez le chien n° 5. Il s'agissait également d'un caillot de 4 jours.

En une heure, l'on fait une injection de 4 ampoules de thromboclase par voie I.V.

Après trois jours la thrombose persiste sans changement. L'on fait à ce moment-là de nouvelles injections de 6 ampoules de thromboclase en une heure.

Mais la thrombose persiste après trois jours et les jours suivants.

Pourtant, après trois semaines, il y a une disparition spontanée du caillot et l'artère est entièrement reperméabilisée.

- **CHIEN N° 8**

Le caillot avait été produit dans l'artère fémorale par l'association d'un traumatisme pariétal à l'aide d'une pince, d'une injection de thrombase dans la lumière vasculaire et d'une ligature semi-constrictive distale. L'âge du caillot était de 72 heures.

En 40 minutes l'on injecte 4 ampoules de CY 58 par voie I.V. La thrombase persiste d'une manière inchangée après 4 jours.

- **CHIEN N° 9**

Le caillot avait été obtenu dans l'artère fémorale de la même manière que chez le chien n° 8. L'âge du caillot était de 24 heures.

En 50 minutes l'on injecte 5 ampoules de CY 58 par voie I.V. L'oblitération artérielle persistait de manière inchangée après 10 jours.

17-5-1963

20-5-1963

CHIEN N° 9

Caillot de 24 heures. Injection I.V. de 5 ampoules de CY 58
Oblitération persistante après 10 jours.

27-5-1963

21-6-1963

24-6-1963

CHIEN N° 12

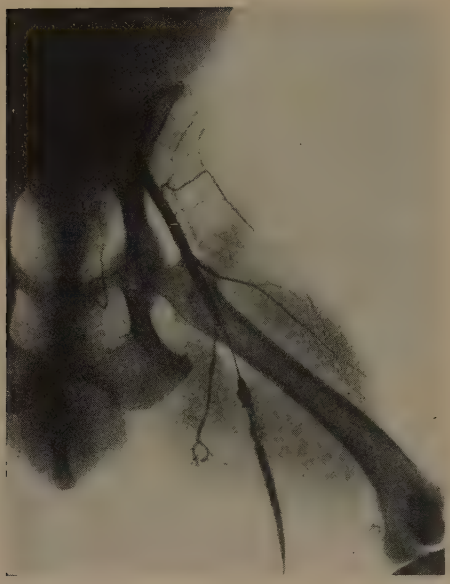
Caillot de 72 heures. Injection I.A. d'une ampoule de CY 58; injection I.V. de 5 ampoules de CY 58. Nouvelle injection I.V. de 4 ampoules après 24 heures. Thrombose persistante trois jours plus tard.

CHIEN N° 13

Caillot de 24 heures. Injection I.V. de 5 ampoules de CY 58 Thrombose persistante après 48 heures.

10-8-1963

12-8-1963



21-8-1963 23-8-1963

CHIEN N° 14

Caillot de 48 heures. Injection I.V. de 8 ampoules de CY 58
Reperméabilisation partielle après 48 heures.

- **CHIEN N° 12**

Le caillot avait été obtenu de la même manière que chez les chiens n^{os} 8 et 9. L'âge du caillot était de 72 heures.

L'on fait une double injection de CY 58 par voie I.A. et par vaie I.V. Par voie I.A. l'on injecte, en un quart d'heure, une ampoule de CY 58 et simultanément, par voie I.V., l'on injecte, en 50 minutes, 5 ampoules de CY 58.

Après 24 heures l'artère est à nouveau contrôlée. Le caillot persiste sans modification. L'on injecte alors à nouveau 4 ampoules de thromboclase en une demi-heure par voie I.V.

Après trois jours la thrombose persiste sans aucune modification.

- **CHIEN N° 13**

Le caillot avait également été obtenu par le même procédé que chez les chiens n^{os} 8, 9 et 12. L'âge du caillot était de 24 heures.

En 50 minutes l'on injecte 5 ampoules de thromboclase par voie I.V. La thrombose persiste de manière inchangée après 3 jours.

- **CHIEN N° 14**

Chez ce chien le caillot avait été obtenu par l'association d'un traumatisme pariétal à l'aide d'une pince, d'une injection I.A. de sang coagulé et d'une ligature semi-constrictive distale.

En une heure et demie l'on injecte par voie I.V. 8 ampoules de thromboclase. Il n'y a pas de modification immédiate du caillot, mais après 48 heures l'on obtient une lyse partielle avec reperméabilisation partielle de l'artère.

• CHIEN N° 17

Le caillot avait été obtenu par l'association d'un traumatisme de l'endartère à l'aide d'une aiguille et d'une ligature distale effectuée sur un bout de bois.

L'âge du caillot était de 48 heures. En 20 minutes l'on injecte, par voie I.V., 3 ampoules de CY 58.

La thrombose persiste dans les jours suivants et jusqu'au seizième jour. Mais à partir du seizième jour il y a une disparition spontanée du caillot.

Expérimentation animale de la streptokinase

Chez tous les 9 chiens qui ont été traités par la streptokinase le caillot avait été obtenu à l'aide du procédé que nous avions décrit comme méthode n° 1 et qui associe un traumatisme de l'endartère à l'aide d'une aiguille, et une ligature distale effectuée sur un bout de bois.

• CHIEN N° 18

L'âge du caillot était de 24 heures.

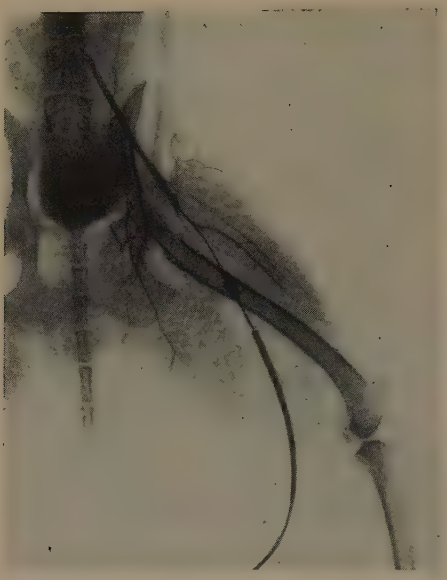
L'on associe les injections I.V. et I.A. de substances lytiques. Par voie I.A. l'on injecte, en un quart d'heure, 280.000 U. de streptokinase et simultanément par voie I.V. l'on injecte également 280.000 U. de streptokinase en une demi-heure.

Une heure après le début des injections l'on obtient une lyse partielle du caillot, mais avec persistance de quelques débris. Après 24 heures la reperméabilisation artérielle est totale.

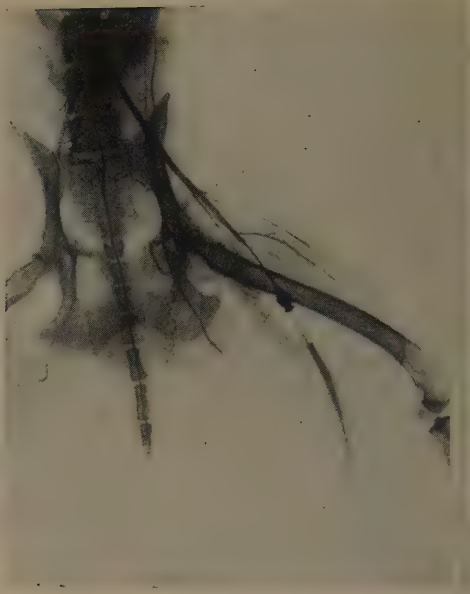
• CHIEN N° 19

Le caillot était également âgé de 24 heures.

L'injection du produit lytique a également été faite par voie I.A. et par voie I.V. En un quart d'heure l'on injecte, par voie I.A. 280.000 U. de streptokinase et simultanément l'on injecte par voie I.V. 560.000 U. de streptokinase en une demi-heure.



1-6-1964

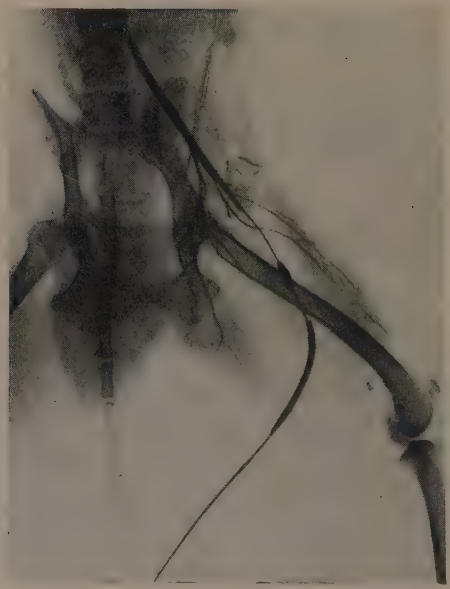


5-6-1964

CHIEN N° 17

Caillot de 48 heures. Injection I.V. de 3 ampoules de CY 58
Thrombose persistante pendant 16 jours. Reperméabilisation spontanée après 16 jours.

11-6-1964



18-6-1964

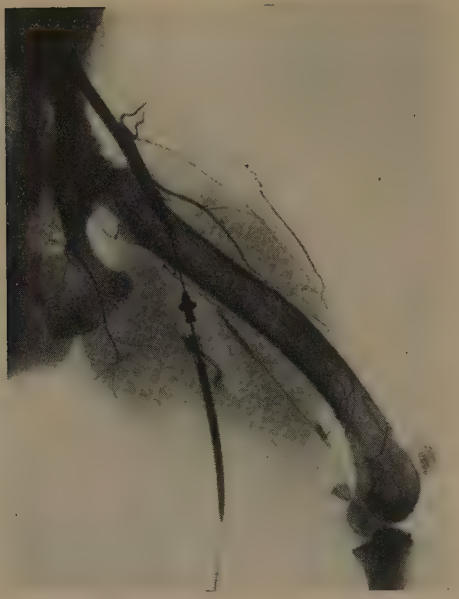
13-2-1964

13-2-1964

CHIEN N° 18

Caillot de 24 heures. Injection I.A. de 280.000 U. Injection I.V. de 280.000 U de streptokinase.
Lyse partielle après une heure. Lyse totale après 24 heures.

14-2-1964



19-2-1964

19-2-1964

CHIEN N° 19

Caillot de 24 heures. Injection I.A. de 280.000 U. Injection I.V. de 560.000 U de streptokinase.
Lyse totale du caillot en une heure.

Une heure après le début des injections lytiques l'on observe une lyse totale du caillot avec reperméabilisation complète de l'artère.

Chez ce chien l'hémostase ne pouvait être obtenu spontanément et l'on à dû injecter une ampoule d'acide Epsilon-aminocaproïque par voie I.V. Grâce à cette injection l'hémostase fut obtenue en un quart d'heure.

- CHIEN N° 22

L'âge du caillot était de 48 heures.

L'on associe également l'injection I.V. et I.A. de produit lytique. En un quart d'heure l'on injecte simultanément 280.000 U. de streptokinase par voie I.A. et 150.000 U. par voie I.V.

Une heure après le début de ces injections l'on observe une lyse totale du caillot avec reperméabilisation complète de l'artère.

- CHIEN N° 23

L'âge du caillot était de 72 heures.

L'injection du produit lytique a été faite uniquement par voie I.A. et en trois quarts d'heure l'on injecte 560.000 U. de streptokinase.

Une heure après le début de l'injection, l'on observe une lyse totale du caillot avec reperméabilisation complète de l'artère.

6-3-1964

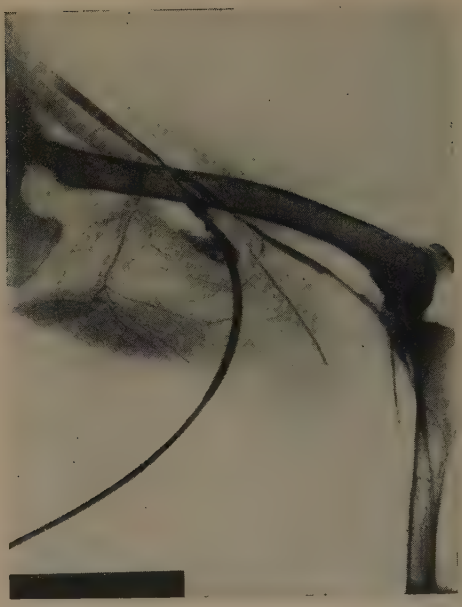
6-3-1964

CHIEN N° 23

Caillot de 72 heures. Injection I.A. de 560.000 U de streptokinase. Reperméabilisation totale après une heure. Hémostase grâce à l'hémocaprol. Artère rebouchée après 4 jours.

10-3-1964

13-3-1964

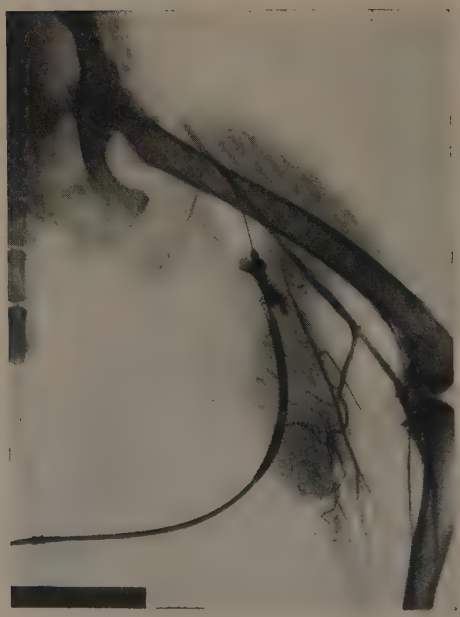


13-3-1964

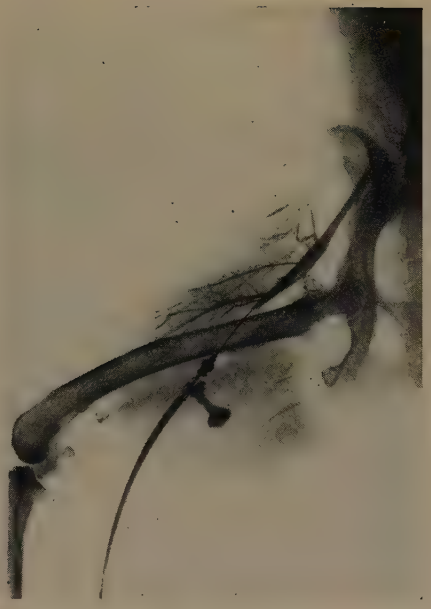
CHIEN N° 24 : côté gauche

Caillot de 48 heures. Injection I.V. de 840.000 U de streptokinase en une heure. Reperméabilisation partielle en une heure. Reperméabilisation totale en 18 heures.

14-3-1964



9-4-1964



14-4-1964

CHIEN N° 24 (*Témoin*) : côté droit

Caillot de 48 heures. Pas d'injection de streptokinase. Reperméabilisation spontanée après 21 jours.

CHIEN N° 24 : côté droit

21-4-1964

30-4-1964

L'hémostase n'a pu être obtenue spontanément, mais elle se fit en un quart d'heure après l'injection d'une ampoule d'acide Epsilon-amino-caproïque par voie I.V.

Après 4 jours, l'on observait à nouveau une réoblitération complète de l'artère.

- CHIEN N° 24

Le caillot était âgé de 48 heures.

L'injection de produit lytique a été faite uniquement par voie I.V. et en une heure l'on injecte 840.000 U. de streptokinase.

A la fin de cette injection, c'est-à-dire une heure après le début du traitement, l'on observe une lyse partielle du caillot, mais avec persistance de débris visibles à l'artériographie.

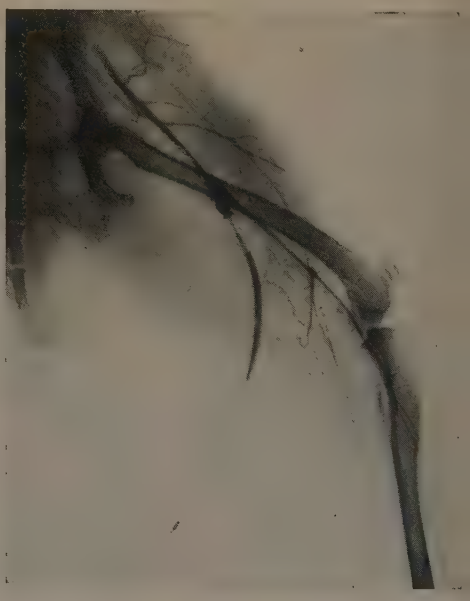
Un nouveau contrôle artériographique pratiqué après 18 heures montre une lyse complète du caillot avec reperméabilisation complète de l'artère.

- CHIEN N° 26

Le caillot était âgé de 48 heures.

L'injection de produit lytique a également été faite par voie I.V. uniquement et en une heure l'on injecte 1.200.000 U. de streptokinase. A la fin de l'injection, c'est-à-dire une heure après le début du traitement, l'on n'observe absolument aucune lyse du caillot intra-artériel. Après 24 heures il existe une lyse partielle, mais avec persistance de gros débris de caillot dans la lumière vasculaire.

30-4-1964



30-4-1964

CHIEN N° 27

Caillot de 44 heures. Injection I.A. de 560.000 U de streptokinase. Lyse partielle après une demi-heure.

22-5-1964

22-5-1964

CHIEN N° 29

Caillot de 48 heures. Injection I.A. de 560.000 U de streptokinase. Lyse partielle en une heure. Lyse totale en 24 heures.

23-5-1964

• CHIEN N° 27

L'âge du caillot était de 44 heures.

L'injection de produit lytique a été faite par voie uniquement I.A. et en une demi-heure l'on injecte 560.000 U. de streptokinase.

Une heure après le début de l'injection l'on observait une lyse partielle du caillot avec persistance de débris dans la lumière artérielle.

L'hémostase ne put être obtenue que grâce à une injection I.V. d'une ampoule d'acide Epsilon-aminocaproïque.

Le contrôle ne put être effectué après 24 heures, mais après 48 heures l'on observait une réoblitération complète de l'artère avec reformation de la thrombose.

• CHIEN N° 28

L'âge du caillot était de 72 heures.

L'injection de produit lytique a également été faite par voie I.A. uniquement et en une heure l'on injecte 1.200.000 U. de streptokinase.

A la fin de cette injection, c'est-à-dire une heure après le début du traitement, l'on n'observe aucune lyse du caillot et l'aspect de celui-ci reste inchangé.

Mais après 24 heures l'examen et l'artériographie de contrôle montrent une lyse totale du caillot avec reperméabilisation complète de l'artère.

• CHIEN N° 29

Le caillot était âgé de 48 heures.

L'injection de produit lytique a été faite uniquement par voie I.A. et en une demi-heure l'on injecte 560.000 U. de streptokinase.

Une heure après le début de l'injection, l'on observe une lyse partielle du caillot avec persistance de petits débris dans la lumière artérielle. Mais après 24 heures cette lyse est totale et l'artère est entièrement reperméabilisée.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS DES MALADES

Observations thromboclase

• OBS. N° 1 : *B... Albert.*

Malade âgé de quarante et un ans, admis à la clinique chirurgicale A le 10 octobre 1963 pour syndrome phlébitique du membre inf. gauche. Ce malade avait déjà été hospitalisé à plusieurs reprises dans le service pour artérite des membres inférieurs et avait subi plusieurs désobstructions artérielles au niveau des deux membres inférieurs, en février et en mars 1963.

Le 18 septembre 1963, l'on était réintervenu pour nouvelle thrombose de l'artère fémorale gauche (Docteur R. KIENY). L'on avait pratiqué une désobstruction fémoro-poplitée, mais au cours de cette intervention l'on avait noté une thrombose de la veine fémorale d'allure récente.

Les suites avaient été simples et le malade avait pu rentrer chez lui après une quinzaine de jours.

Le 12 octobre 1963, il signale l'apparition de douleurs au niveau du mollet gauche et en même temps apparaît un œdème du membre inférieur qui augmente progressivement.

A son admission, le 14 octobre 1963, le malade présente un tableau typique de phlébite du membre inférieur gauche avec douleurs et œdème importants. La mesure des circonférences au niveau du membre inférieur gauche montre une augmentation de 7 cm à la cuisse, 5 cm au mollet et 7 cm à la cheville gauche.

Après une phlébographie qui montre une oblitération complète de la veine fémorale gauche, on institue un traitement anticoagulant et l'on place le membre en position surélevée. Mais l'on n'obtient aucune amélioration et à partir du 16 octobre 1963, tout en continuant le traitement anticoagulant à l'héparine, et à la pindione, l'on commence le traitement thrombolytique à la thromboclase. L'on injecte des ampoules de CY 58 par voie intra-veineuse, à raison d'une ampoule toutes les trois heures, pendant trois jours. Le total des doses de thromboclase injecté chez ce malade a été de 20 ampoules.

Le malade supporte bien ces injections. Il ne signale aucun malaise et l'on ne note aucune élévation de la température.

Les douleurs du membre inférieur gauche disparaissent totalement après 48 heures de traitement à la thromboclase. Mais l'œdème persiste et ne diminue qu'après 5 jours, de manière lente et incomplète.

Une phlébographie de contrôle, pratiquée le 28 octobre 1963, montre une persistance de l'oblitération de la veine fémorale ; l'œdème du membre inférieur gauche se stabilise et le malade quitte le service le 12 novembre 1963, avec des bandes élastiques, au niveau du membre malade.

• OBS. N° 2 : *P... Charles.*

Malade âgé de soixante-trois ans, présentant déjà des antécédents phlébitiques du membre inférieur gauche traité médicalement en 1959. Il est admis à la clinique chirurgicale A, le 6 mars 1963, pour spondylolysthésis et opéré le 13 mars 1963 (Docteur A. Sibilly : arthrodèse selon Sicard).

Après des suites opératoires simples, il commence à se lever le 2 mai 1963 ; à ce moment apparaît un syndrome phlébitique caractéristique du membre inférieur droit, d'allure aiguë, pour lequel on instaure d'emblée un traitement par anticoagulant. Ce traitement n'amène aucune amélioration et l'œdème du membre inférieur droit s'accentue rapidement.

La phlébographie révèle une thrombose veineuse aiguë du type adhésif avec oblitération des veines surale et fémorale.

L'on intervient le 3 mai 1963 (Docteur R. Kieny) et après incision de la veine fémorale superficielle l'on retire un caillot de 20 cm de long ; l'on pratique une suture de la veinotomie.

Dans l'après-midi du même jour, tout en continuant le traitement anticoagulant par l'héparine, l'on commence un traitement thrombolytique, grâce à la thromboclase. Celle-ci est injectée de manière discontinue par voie intra-veineuse. Le 3 mai 1963 l'on injecte 4 ampoules à 10 minutes d'intervalle, de même les 4 et 5 mai 1963, l'on injecte chaque fois 6 ampoules à 10 minutes d'intervalle. Enfin le 6 mai 1963, l'on injecte encore 2 ampoules. La dose totale de thromboclase reçue par ce malade a donc été de 18 ampoules en 4 jours.

Ces injections sont bien supportées. Le malade n'accuse aucun malaise et l'on ne note aucune réaction, en particulier thermique.

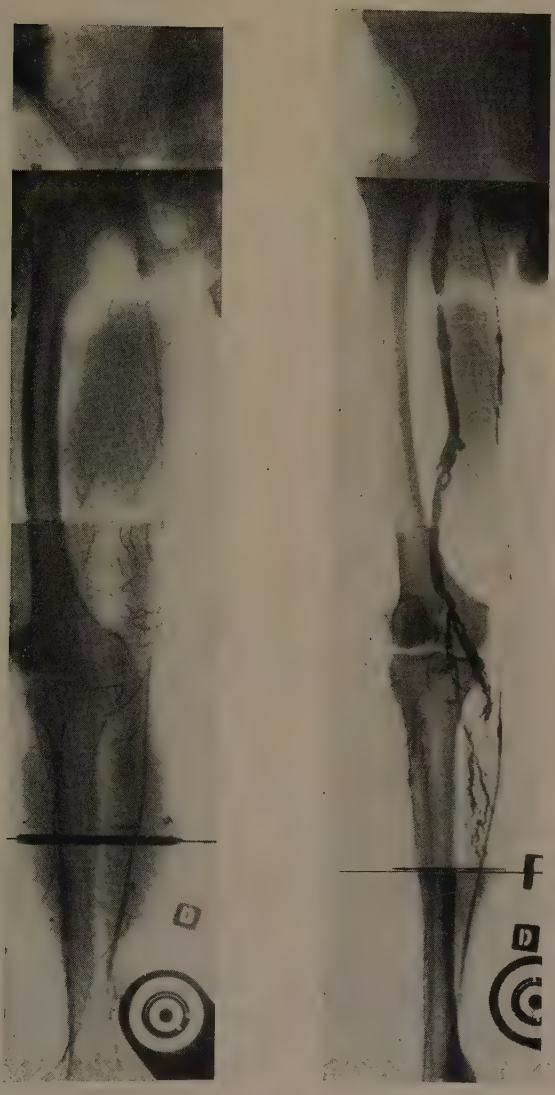
Durant les trois premiers jours de traitement thrombolytique l'on ne note aucune amélioration du syndrome phlébitique et le malade continue à se plaindre de douleurs, de même l'œdème persiste au niveau du membre inférieur droit.

Le 6 mai 1963 le malade signale une diminution de la sensation de tension du mollet. A partir de cette date, l'œdème commence également à régresser pour disparaître totalement le 10 mai 1963.

Le 17 mai l'on pratique une phlébographie de contrôle qui montre une veine fémorale entièrement perméable, sans exagération de la circulation collatérale.

Les suites sont simples et l'on ne note aucune réapparition de l'œdème. Le malade quitte le service le 22 mai 1963.

Il a été revu après trois mois. Il n'existe aucune séquelle de phlébite et le malade ne présente pas d'œdème au niveau du membre inférieur droit.



5-5-1963 17-5-1963

OBS. N° 2

Phlébite surale et fémorale datant de 2 jours. Thrombectomie plus traitement par le CY 58. Reperméabilisation complète après 14 jours.

• OBS. N° 3 : *T... Albert.*

Malade âgé de cinquante-cinq ans, sans antécédents phlébitiques. Il se plaignait depuis 1957 de troubles urinaires et est admis à la clinique chirurgicale A en juillet 1963, pour épisode de pyélonéphrite.

L'urographie intra-veineuse montra une dilatation des cavités pyéliques droites et un calcul enclavé dans l'uretère inférieur droit.

Le 3 août 1963, l'on pratique l'ablation du calcul urétéral après pyélotomie (Docteur Cl. BOLLACK).

Les suites immédiates sont bonnes, mais à partir du 7 août 1963, le malade commence à se plaindre de douleurs au niveau du mollet droit. L'œdème n'apparaît que le 11 août 1963 et les mensurations, pratiquées le 12 août 1963, montrent une augmentation de 2 cm de la circonférence de la jambe droite.

Une phlébographie pratiquée le 12 août 1963 confirme l'existence d'une phlébite fémoro-iliaque avec image de caillot emboligène, au niveau de la fémorale commune et iliaque droite.

L'on intervient le 14 août 1963 (Docteur KIENY) et après incision de la veine fémorale superficielle, l'on retire un caillot de 12 cm de long des veines fémorales commune et iliaque. Les réflux périphérique et central sont bons et avant de resuturer la veine l'on injecte *in situ* deux ampoules de thromboclase.

Dans les suites opératoires immédiates l'on injecte, par voie intra-veineuse, une ampoule de thromboclase, toutes les heures, pendant 4 heures. Après cela on continue les injections toutes les 4 heures, à raison d'une ampoule à chaque injection durant 3 jours. Le total de thromboclase injecté à ce malade a été de 20 ampoules. A ce traitement sont associés des anticoagulants sous forme d'héparine et de pindione.

Les injections thrombolytiques sont bien supportées par le malade, et il ne présente aucune réaction.

24 heures après l'intervention, les douleurs et l'œdème du membre inférieur droit ont totalement disparu.

Les suites sont simples.

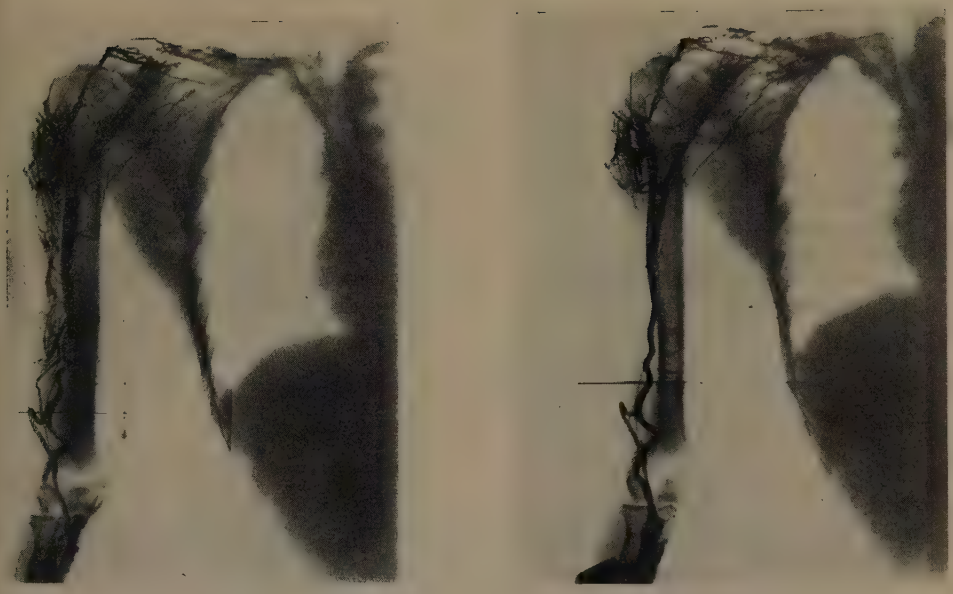
Une phlébographie de contrôle, pratiquée le 21 août 1963, montre une persistance et même une extension de la thrombose veineuse. Après cet examen l'œdème du membre inférieur droit réapparaît ; il régresse à nouveau progressivement grâce à la surélévation du membre et au traitement anticoagulant.

Le malade quitte le service le 13 septembre 1963. Par la suite l'œdème du membre inférieur réapparaît lors de la station debout prolongée.

• OBS. N° 4 : *B... Robert.*

Malade âgé de trente-quatre ans, admis à la clinique chirurgicale A le 6 octobre 1963 pour phlébite d'effort au niveau du membre supérieur droit. Un an avant cette hospitalisation ce malade avait déjà présenté un épisode analogue avec œdème du membre supérieur droit qui avait régressé spontanément. Par ailleurs il s'agit d'un alcoolique qui devra, par la suite, être transféré dans un hôpital psychiatrique.

Le 28 septembre 1963, après avoir scié du bois de manière prolongée, le malade ressent des douleurs dans tout le membre supérieur droit. Il note également une réapparition de l'œdème de l'avant-bras et du



7-10-1963 21-10-1963

OBS. N° 4

Phlébite axillaire et sous-clavière datant de 9 jours. Thrombectomie et traitement au CY 58. Thrombose persistante après 14 jours.

bras droits. Cet œdème augmente progressivement d'importance et simultanément les douleurs s'accentuent.

Le malade ne consulte que le 6 octobre 1963 et est immédiatement adressé à la clinique chirurgicale A pour phlébite du membre supérieur droit.

A l'examen le membre supérieur droit est fortement œdématié et la mesure des circonférences note une augmentation de 8 cm au bras, de 6 cm à la partie moyenne de l'avant-bras et de 4 cm au poignet. En outre l'avant-bras et la main droite sont fortement cyanosés.

Par ailleurs le malade présente des signes de forte imprégnation éthylique avec hépatomégalie.

Une phlébographie pratiquée le 7 octobre 1963 montre une oblitération partielle de la veine axillaire et une oblitération totale de la veine sous-clavière.

L'on intervient le 8 octobre 1963 (Docteur KIENY) et on trouve effectivement une thrombose étendue de l'axe veineux profond du bras. Après avoir fait une veinotomie humérale l'on retire un caillot d'aspect frais, s'étendant en amont et en aval. Le reflux obtenu de la périphérie est bon et vers la partie centrale l'on peut désobstruer la veine sur 20 cm. Mais au-delà l'on ne peut arriver à passer et de ce côté-là l'on n'obtient pas de reflux satisfaisant.

Dans les suites opératoires l'on commence immédiatement un traitement thrombolytique au CY 58 auquel l'on associe un traitement anticoagulant par héparine. La thromboclase est injectée par voie intraveineuse de manière discontinue à raison de 10 ampoules le 8 octobre 1963 et de 6 ampoules le 9 octobre 1963. Ces injections sont bien supportées et l'on ne note pas d'élévation de la température.

A partir du 10 octobre 1963 le malade signale une disparition complète des douleurs et l'on note une disparition de l'aspect cyanotique de l'avant-bras et de la main droite. L'œdème diminue progressivement pour disparaître totalement au huitième jour post-opératoire.

Le 21 octobre 1963 l'on pratique une phlébographie de contrôle ; celle-ci montre une image superposable à celle de la première phlébographie, avec persistance de l'oblitération sous-clavière.

Le malade quitte le service le 2 novembre 1963.

• OBS. N° 5 : *S... Hubert.*

Malade âgé de trente-et-un ans, n'ayant pas d'antécédents pathologiques notables et en particulier n'ayant pas d'antécédents phlébitiques.

Il est admis à la clinique chirurgicale A le 30 mai 1963, à la suite d'un accident de travail pour fracture spiroïde du tibia droit.

Le 5 juin 1963 l'on pratique une ostéosynthèse par vissage (Docteur J.-N. Muller).

Les suites sont simples jusqu'au 12 juin 1963 ; à cette date, malgré le traitement aux anticoagulants (Pindione) apparaissent des douleurs au niveau du genou et de la cuisse droite.

Le 13 juin 1963 le malade présente à deux reprises de petits accidents d'embolie pulmonaire avec point de côté brutal, dyspnée, choc modéré. Ce syndrome régresse rapidement grâce au traitement symptomatique et anticoagulant.

Le membre inférieur droit n'est le siège d'aucun œdème, mais la pression des masses musculaires de la cuisse est douloureuse.

Une phlébographie, pratiquée le 14 juin 1963, met en évidence une image de caillot emboligène situé au niveau de la partie haute de la veine fémorale superficielle.

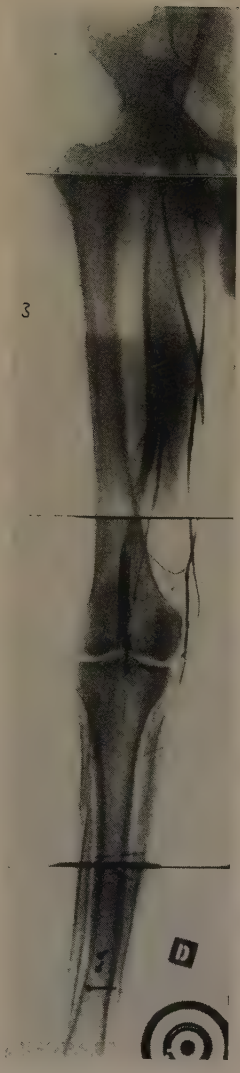
L'on commence immédiatement le traitement thrombolytique au CY 58 et l'on injecte, par voie intra-veineuse, 8 ampoules de thromboclase de manière discontinue.

Le lendemain l'on injecte encore, de la même manière, 8 ampoules de thromboclase. Ces injections sont bien supportées hormis l'apparition d'un léger frisson au cours du 14 juin 1963. Ce frisson disparaît spontanément. Dès le soir du premier jour de traitement, le malade signale une disparition complète des douleurs au niveau du membre inférieur droit. Les douleurs thoraciques disparaissent également au bout de 48 heures.

Une phlébographie de contrôle pratiquée le 18 juin 1963 montre la persistance de l'image de caillot emboligène, mais avec une légère diminution de taille de ce caillot.

Les suites sont simples et le malade peut quitter le service le 29 juin 1963. Il ne présente pas d'œdème du membre inférieur droit par la suite.

14-6-1963



18-6-1963

OBS. N° 5

Phlébite fémorale datant de trois jours. Traitement par le CY 58.
Persistance thrombose après 4 jours.

• OBS. N° 6 : *G... Joseph.*

Malade âgé de soixante-et-un ans, admis le 15 décembre 1962 à la clinique chirurgicale A pour phlébite superficielle du membre inférieur gauche avec périphlébite.

En novembre 1962, il avait été hospitalisé dans le service pour multiples morsures de chien et avait pu rentrer chez lui après excision - suture de ses plaies. Il était resté allongé de manière prolongée, et le 12 décembre 1962, il se plaint de l'apparition de douleurs au niveau de la cuisse gauche et d'un léger œdème à ce niveau. Il continue à vaquer à ses occupations, mais se fait admettre à l'hôpital le 15 décembre 1962, à la suite d'une recrudescence des douleurs après une marche prolongée.

A son admission le malade présente des signes de phlébite superficielle de la veine saphène gauche avec périphlébite. Le membre inférieur gauche est le siège d'un œdème entraînant une augmentation de circonférence de 1 cm.

L'on commence immédiatement un traitement médical avec anticoagulants (héparine) et antibiotiques. Mais ce traitement n'amène aucune amélioration, et le 16 décembre 1962 l'on institue une thérapeutique thrombolytique, grâce au CY 58. La thromboclase est injectée par voie intra-veineuse de manière discontinue. Au cours des cinq premiers jours le malade reçoit 6 flacons de CY 58 par 24 heures, et le sixième jour il reçoit encore 4 flacons de ce médicament.

Dès le soir du premier jour le malade signale une sensation de soulagement au niveau du membre inférieur gauche et après 24 heures les douleurs ont entièrement disparu. L'œdème et les signes inflammatoires de la périphlébite régressent également d'une manière rapide pour disparaître totalement après trois jours.

Au cours de ce traitement thrombolytique l'on note une élévation de la température, surtout marquée aux deuxième et troisième jours du traitement (39°2 et 38°8). En dehors de cette élévation de la température ce traitement est bien supporté.

Les suites sont bonnes, mais il persiste, à la face interne de la cuisse, et à la jambe, des paquets variqueux thrombosés.

Le 2 janvier 1963 l'on pratique une ablation chirurgicale de ces veines superficielles. Elles contiennent des caillots récents, bien organisés.

Les suites opératoires sont simples. Le malade quitte le service le 15 janvier 1963.

• OBS. N° 7 : *F... Joseph.*

Malade âgé de soixante-deux ans, n'ayant jamais présenté d'épisode phlébitique dans ses antécédents. Le 16 décembre 1962, à la suite d'un séjour au lit pour épisode grippal, il ressent brusquement des douleurs violentes au niveau de la jambe et de la cuisse gauche. En même temps il note l'apparition d'un œdème au niveau de tout le membre inférieur gauche.

Il est admis à la clinique chirurgicale A, neuf heures après le début des troubles. A son admission il présente un syndrome typique de phlébite du membre inférieur gauche avec une différence de circon-

16-12-1962 2-1-1963

OBS. N° 7

Phlébite surale et fémorale datant de 12 heures. Traitement par le CY 58. Reperméabilisation partielle après 15 jours.

férence de 4 cm à la cuisse, de 5,5 cm à la jambe. Le membre inférieur gauche est cyanosé. Par ailleurs il s'agit d'un malade éthylique connu. La température est de 37°5.

La phlébographie pratiquée immédiatement montre une oblitération des veines surale, poplitée et fémorale. La circulation collatérale n'est pas développée.

L'on commence immédiatement un traitement thrombolytique à la thromboclase auquel on adjoint un traitement anticoagulant à l'héparine. Dans les premières 24 heures, l'on administre, par voie intra-veineuse, 8 ampoules de thromboclase en injections discontinues, puis au cours des 5 prochains jours l'on injecte, également en injections discontinues, 6 ampoules de thromboclase par 24 heures. Le total reçu par ce malade est de 38 ampoules de thromboclase en 6 jours.

Ces injections amènent une légère élévation de la température (38°3). Le 17 décembre 1962, c'est-à-dire au cours du deuxième jour du traitement, le malade commence un délirium tremens mais qui est rapidement jugulé grâce au traitement médical (réhydratation - largactyl).

Après 24 heures de traitement les douleurs du membre inférieur gauche ont totalement disparu. L'on note également une disparition de la cyanose à ce niveau. L'œdème diminue progressivement, pour disparaître totalement au dixième jour. A cette date le malade est autorisé à se lever et ceci n'entraîne pas de réapparition de l'œdème.

Une phlébographie de contrôle, pratiquée le 2 janvier 1963, montre une reperméabilisation partielle des troncs veineux profonds de la jambe et de la cuisse. Mais il persiste des oblitérations veineuses au niveau de la cuisse.

Cet examen entraîne la réapparition de l'œdème au niveau du pied ; mais cet œdème, traité par surélévation de la jambe et anticoagulants (héparine) disparaît à nouveau totalement après 5 jours.

Le malade peut quitter le service, avec un bandage de jambe, le 1er septembre 1963.

Il est revu après un mois, ne présentant plus aucune douleur et aucun œdème résiduel au niveau du membre inférieur gauche.

• OBS. N° 8 : *C... Jules.*

Malade âgé de 63 ans, admis le 3 janvier 1963 à la clinique chirurgicale A, pour récidive de phlébite du membre inférieur gauche. En 1947, après ablation d'un kyste du creux poplité droit, le malade avait présenté une phlébite du membre inférieur droit compliquée d'embolie pulmonaire minime. Le traitement avait été symptomatique. En 1960, à la suite d'une phlébite du membre inférieur gauche et d'un deuxième épisode d'embolie pulmonaire, le malade avait été hospitalisé dans une clinique médicale pour cœur pulmonaire aigu.

Depuis cette époque le malade s'était plaint de séquelles phlébitiques au niveau du membre inférieur gauche qui présentait un œdème minime, persistant.

Le 27 décembre 1962, ce malade commence à se plaindre de douleurs au niveau du mollet et de la cuisse gauches, et en même temps il note une augmentation de l'œdème du membre inférieur gauche. Il ne consulte que le 3 janvier 1963, date à laquelle il est adressé en chirurgie A, dans la soirée.

A l'admission le malade est en assez bon état général. L'E.C.G. ne montre qu'une déviation axiale gauche. Le malade ne se plaint pas de douleurs spontanées, mais celles-ci apparaissent à la pression du mollet gauche. Le membre inférieur gauche est en outre le siège d'un œdème modéré ; le mollet gauche est tendu.

A l'admission l'on met immédiatement le malade à un traitement anticoagulant à l'Héparine qui n'amène pas de modification immédiate de la symptomatologie.

Une phlébographie, pratiquée le 4 janvier 1963, montre une oblitération de la veine fémoro-poplitée avec des signes de phlébite ancienne.

Après cet examen l'on commence immédiatement le traitement thrombolytique par le CY 58 qui est injecté par voie intra-veineuse. Les injections sont faites de manière discontinue, à raison d'une ampoule toutes les heures, pendant 8 heures. Le total injecté est de 8 ampoules.

Au cours de ce traitement thrombolytique le malade signale un léger malaise qui disparaît spontanément. Mais l'on ne note aucune élévation de la température et aucun frisson.

Le 5 janvier 1963, le membre inférieur gauche est entièrement souple et le malade n'accuse plus aucune douleur à la pression du mollet. L'on note également une régression de l'œdème, mais le volume du membre inférieur gauche reste augmenté, par rapport à celui du membre inférieur droit.

Le 10 janvier 1963, l'on fait une phlébographie de contrôle qui montre une image veineuse semblable à celle trouvée le 4 janvier 1963.

Le malade quitte le service le 17 janvier 1963. Il existe une persistance d'un léger œdème au niveau du membre inférieur gauche.

• OBS. N° 9 : *A... Georges.*

Malade âgé de soixante-six ans, admis le 8 août 1963 à la clinique chirurgicale A pour phlébite du membre inférieur gauche. Ce malade avait déjà présenté, en 1956, un épisode phlébitique du membre inférieur droit ; il avait été traité médicalement.

Le 25 juin 1963 il est hospitalisé pour phlegmon de la cuisse gauche qui avait été traité chirurgicalement et qui avait bien guéri, de sorte que le malade avait quitté l'hôpital le 27 juillet 1963.

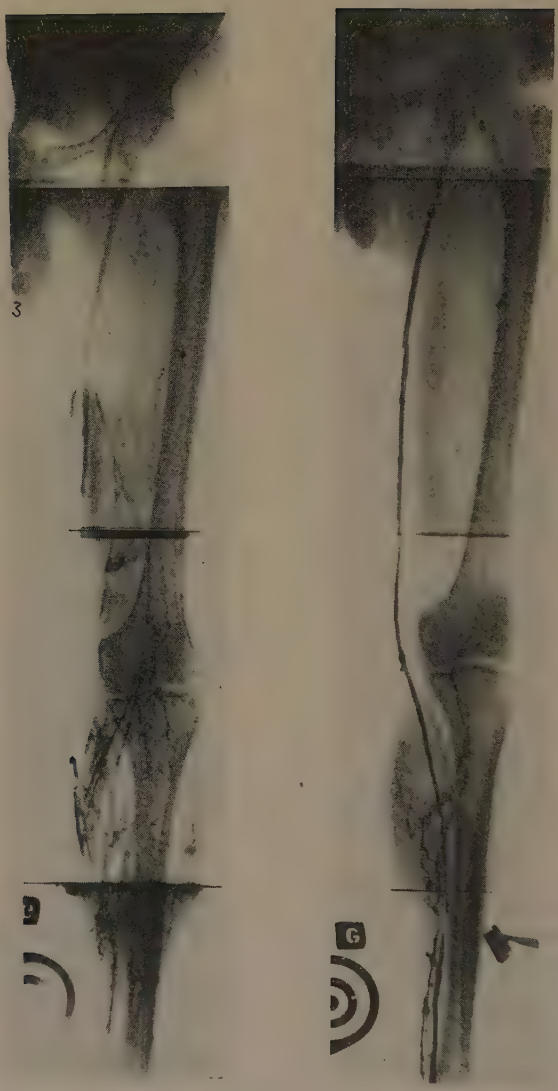
A partir du 3 août 1963 il commence à se plaindre de douleurs au niveau du mollet gauche. Le malade est soigné à domicile et le 7 août 1963, il présente un épisode d'embolie pulmonaire minime. Cet accident se renouvelle dans la journée du 8 août 1963 et motive la réadmission à l'hôpital.

A l'admission le malade présente un tableau typique de phlébite du membre inférieur gauche avec œdème de la jambe et de la cuisse.

Les mensurations objectivent une différence de 2 cm entre les circonférences des cuisses droite et gauche. Par ailleurs le malade est modérément dyspnéique ; quelques crachats hémoptoïques confirment les accidents d'embolie pulmonaire.

La phlébographie du membre inférieur gauche montre une image de caillot emboligène situé au niveau de la veine fémorale commune.

L'on intervient immédiatement (Docteur R. Kieny) et l'on pratique une thrombectomie.

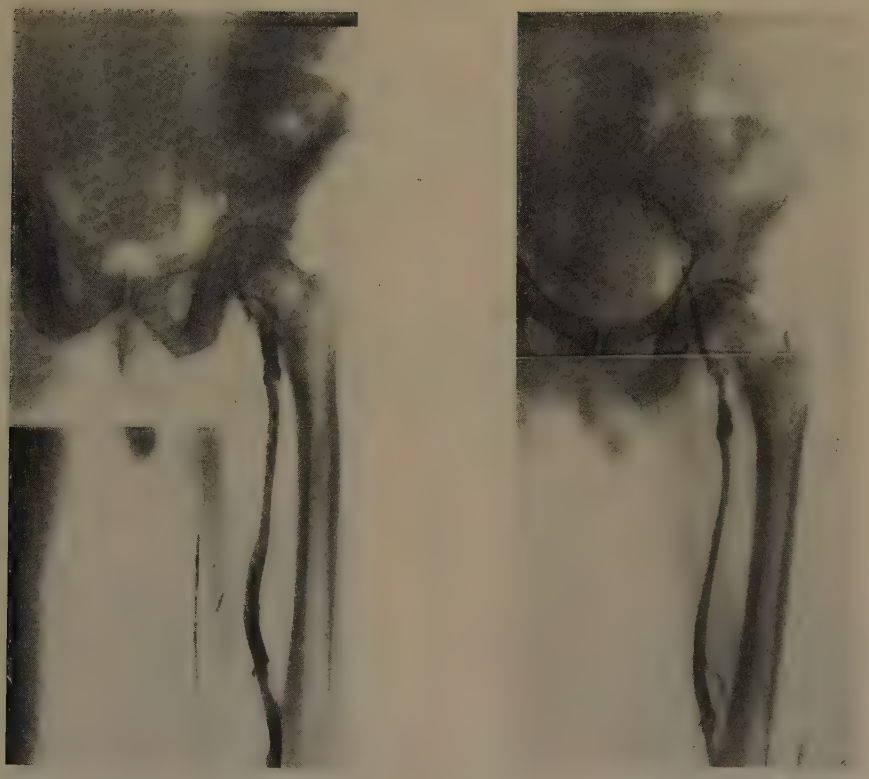


4-1-1963

10-1-1963

OBS. N° 8

Phlébite fémorale datant de 9 jours. Traitement par le CY 58.
Pas de reperméabilisation après 6 jours.



8-8-1963 20-8-1963

OBS. N° 9

Phlébite fémorale datant de 6 jours. Thrombecotmie et traitement au CY 58. Reperméabilisation veineuse après 12 jours.

L'incision de la veine fémorale ne ramène que deux petits caillots. En fin d'intervention l'on injecte *in situ* deux ampoules de thromboclase. Par la suite le traitement thrombolytique à la thromboclase est continué pendant 24 heures. La thromboclase est injectée par voie intra-veineuse, à raison d'une ampoule toutes les deux heures. Le malade reçoit un total de 12 ampoules. A cette thérapeutique thrombolytique l'on associe un traitement anticoagulant à l'Héparine, de manière à maintenir le temps de coagulation en dessous de 12. Les contrôles de ce temps de coagulation sont faits toutes les 4 heures.

Ce traitement est bien supporté par le malade et l'on ne note en particulier aucune élévation de la température.

Dans la journée du 11 août 1963 le malade présente deux épisodes de rectorragies sans lendemain. 24 heures après le début du traitement, le malade signale une disparition complète des douleurs au niveau du

membre inférieur gauche. L'œdème à ce niveau diminue progressivement pour disparaître totalement le 19 août 1963.

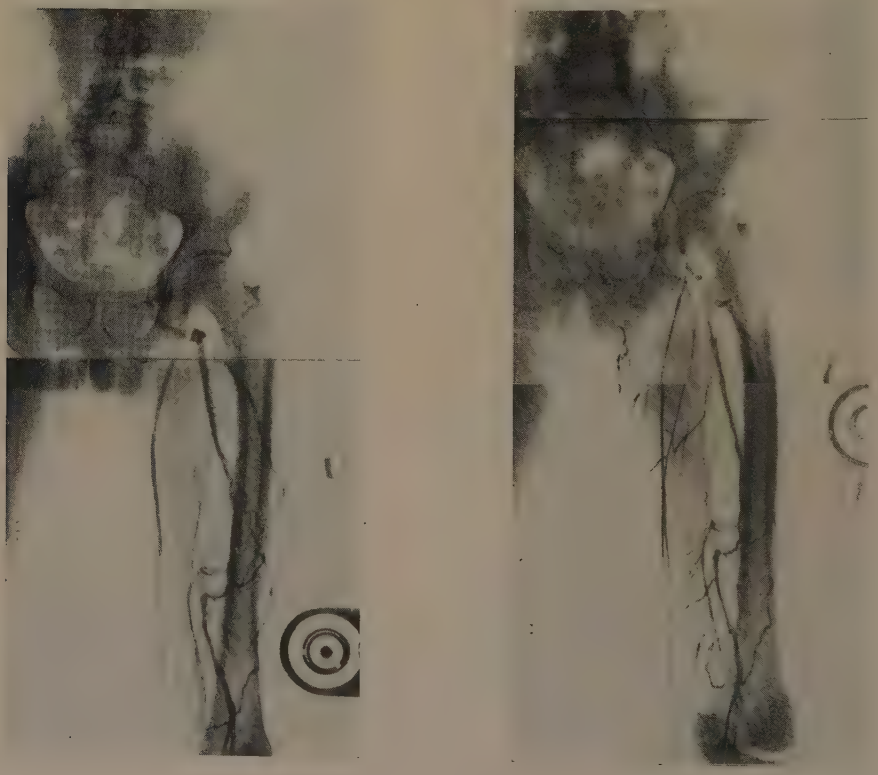
Une phlébographie de contrôle, faite le 20 août 1963, montre un axe veineux entièrement perméable, mais il persiste une légère irrégularité au niveau de l'ancien caillot.

Les suites sont simples et le malade peut quitter la clinique le 3 septembre 1963.

• OBS. N° 10 : *T... Joseph.*

Malade âgé de soixante-sept ans. En octobre 1962 il avait subi une néphrectomie gauche pour fistule urinaire. Le 1er août 1963, le malade est réhospitalisé pour douleurs lombaires persistantes à gauche.

A partir du 5 août 1963 il commence à présenter un syndrome phlébitique du membre inférieur gauche avec douleurs et œdème.



8-8-1963 28-8-1963

OBS. N° 10

Phlébite fémorale datant de 4 jours. Traitement par le CY 58.
Pas de reperméabilisation après 20 jours.

Une phlébographie pratiquée le 8 août 1963 montre une oblitération de la veine fémorale gauche d'allure ancienne avec circulation collatérale.

Dans la journée l'on commence immédiatement le traitement thrombolytique à la thromboclase. Les ampoules de CY 58 sont injectées par voie intra-veineuse de manière discontinue. Le premier jour on administre 6 ampoules de thromboclase et le lendemain 4 ampoules. Ces injections sont bien supportées et l'on ne note pas de frissons ou d'élévation de la température.

A ce traitement l'on adjoint une anticoagulothérapie (Héparine et Pindione). 24 heures après la première injection de thromboclase, les douleurs du membre inférieur gauche disparaissent totalement. L'on assiste également à une diminution rapide de l'œdème qui disparaît totalement 8 jours après le début du traitement.

Les suites sont simples. L'on poursuit l'anticoagulothérapie à la Pindione. La phlébographie de contrôle, pratiquée le 21 août 1963, montre une image veineuse absolument superposable à celle qui avait été obtenue le 8 août 1963, avec persistance de l'oblitération veineuse.

Le malade quitte le service le 4 septembre 1963.

• OBS. N° 11 : *K... Marie.*

Malade âgée de quarante-quatre ans, sans antécédents phlébitiques. Elle est admise le 16 avril 1963 à la clinique chirurgicale A pour crises de colique hépatique.

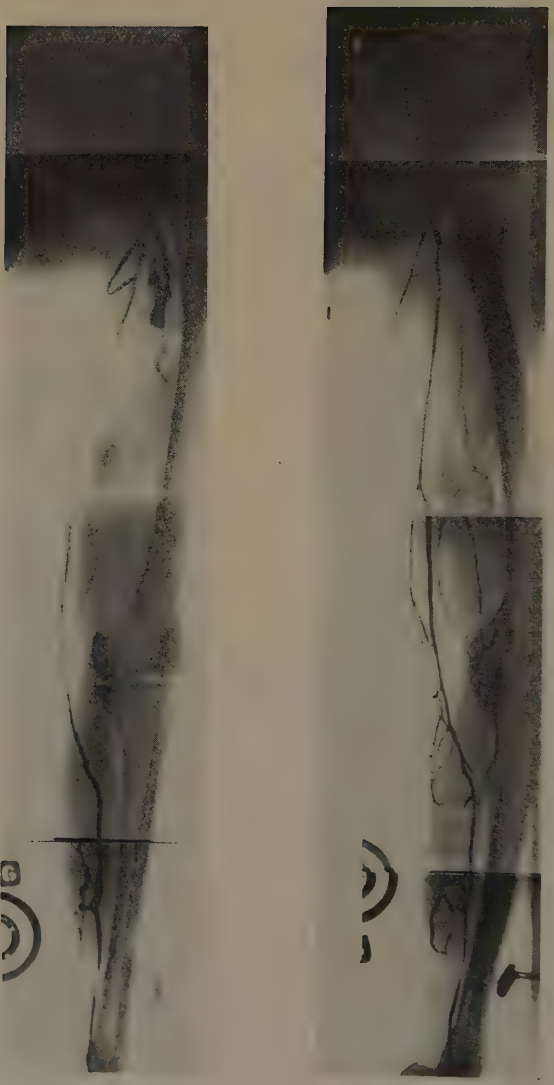
L'on intervient le 20 avril 1963 et l'on pratique une cholecystectomie pour lithiase vésiculaire. Les suites opératoires sont simples dans les premiers jours, mais le 24 avril 1963, la malade commence à se plaindre de douleurs au niveau des deux mollets. On institue immédiatement un traitement anticoagulant intensif, grâce auquel le syndrome phlébitique régresse entièrement du côté droit. Mais, du côté gauche, ce syndrome s'accentue avec apparition d'œdème.

Une phlébographie, pratiquée le 27 avril 1963, confirme le diagnostic de phlébite, mais sans que l'on puisse affirmer le niveau des thromboses veineuses, car, par erreur technique, le réseau profond est mal injecté alors que le réseau superficiel est très bien injecté.

L'on commence immédiatement un traitement thrombolytique à la thromboclase. L'on injecte par voie intra-veineuse 10 ampoules en une heure à raison de 2 ampoules tous les quarts d'heure. Un quart d'heure après la dernière injection, la malade présente un grand frisson et la température s'élève à 39°1. Mais le frisson cesse immédiatement après injection de phénergan intra-veineux.

6 heures après cette série d'injections, la malade signale une forte diminution des douleurs au niveau de la jambe gauche et une disparition de la sensation de tension du mollet. Le lendemain, c'est-à-dire le 28 avril 1963, l'on fait encore une série de 6 injections de thromboclase en une demi-heure. La malade présente à nouveau un frisson, qui est à nouveau calmé par une injection de phénergan.

Les douleurs disparaissent totalement après 24 heures et la diminution de l'œdème est objectivée après 48 heures par une diminution de 2,5 cm du périmètre du mollet. L'œdème continue à diminuer pour être entièrement disparu le 2 mai 1963.



27-4-1963

6-5-1963

OBS. N° 11

Phlébite fémorale datant de 4 jours. Traitement par le CY 58.
Pas de reperméabilisation après 10 jours.

Au cours du traitement thrombolytique et après celui-ci l'on a continué le traitement anticoagulant à l'héparine.

Le 7 mai 1963, donc dix jours après la première phlébographie, l'on fait une phlébographie de contrôle qui montre des oblitérations persistantes au niveau des veines fémorale et poplitée gauches.

Après cette deuxième phlébographie il n'y a pas de réapparition de l'œdème et la malade quitte le service le 16 mai 1963.

Elle a été revue après un mois ; elle signale une apparition constante d'œdème au niveau du membre inférieur gauche après station debout prolongée.

• OBS. N° 12 : *Sch... Marguerite.*

Malade âgée de vingt-cinq ans, sans antécédents pathologiques notables et en particulier sans antécédents phlébitiques.

Elle est admise à la clinique chirurgicale A le 9 juin 1963 pour phlébite du membre inférieur droit. Cette malade est enceinte au deuxième mois. Depuis le 3 juin 1963 elle se plaint de l'apparition de douleurs, puis d'œdème au niveau du membre inférieur droit. Elle ne consulte pas jusqu'au 9 juin 1963, date de son admission à la clinique.

A l'examen l'on trouve un œdème notable de la cheville, de la jambe et de la cuisse droites. L'aspect du membre est cyanosé ; la malade se plaint de douleurs au mollet et au pied avec sensation de tension à ce niveau.

Le 10 juin 1963, l'on pratique une phlébographie qui confirme l'existence d'une phlébite avec caillot emboligène au niveau des veines fémorale et iliaque à droite.

L'on intervient immédiatement (Professeur R. Fontaine) et l'on pratique une thrombectomie veineuse. Après désobstruction vers l'amont et vers l'aval, le reflux sanguin est satisfaisant du côté périphérique, mais insuffisant du côté central.

Dans les suites l'on commence immédiatement le traitement thrombolytique à la thromboclase. Pour induire une lyse rapide l'on injecte par voie intra-veineuse, 10 ampoules en une heure à raison de 2 ampoules tous les quarts d'heure. Mais une demi-heure après la dernière injection apparaît un syndrome de collapsus brutal avec dyspnée extrêmement intense et perte de conscience.

Ce syndrome s'amende rapidement grâce au traitement symptomatique auquel on associe une injection d'iniprol. Le pouls revient après un quart d'heure et la tension artérielle est à 12/8. La respiration se calme. La malade reprend conscience après une heure. La température s'élève à 39°4.

Dans les 48 heures suivantes l'on injecte encore 10 ampoules de thromboclase par voie intra-veineuse, de manière discontinue. (4 ampoules en une heure le 11 juin et 6 ampoules en une heure le 12 juin.) Ces nouvelles injections ne provoquent aucune réaction.

A ce traitement thrombolytique l'on associe un traitement anticoagulant par l'héparine.

24 heures après l'intervention et le début du traitement à la thromboclase, l'on assiste à une forte diminution de l'œdème et des douleurs. Celles-ci ont complètement disparu après 48 heures.

Il n'y a pas de réapparition de l'œdème lorsque la malade recommence à se lever le 20 juin 1963.

Chez cette malade, en raison de la grossesse, l'on ne peut pratiquer une veinographie de contrôle, mais la mesure des pressions veineuses montre une perméabilité satisfaisante des veines du membre inférieur droit.

La malade quitte le service le 29 juin 1963.

Elle a été revue après un an. Après une station debout prolongée, elle signale à chaque fois un œdème important de tout le membre inférieur droit.

• OBS. N° 13 : *St... Edmond.*

Malade âgé de trente-cinq ans, hospitalisé à la clinique chirurgicale A le 15 octobre 1963 pour phlébite du membre inférieur droit. Ce malade avait subi une entorse de la cheville droite, le 25 septembre 1963. Celle-ci avait été traitée par immobilisation plâtrée durant 8 jours. Dès l'ablation du plâtre, le malade se plaint de douleurs au niveau du mollet droit. Ce plâtre est remplacé par une botte à la colle de zinc qui doit être enlevé après trois jours, vu l'apparition d'un œdème au niveau du membre malade.

Grâce à un traitement anticoagulant à la pindione, les douleurs disparaissent totalement, mais l'œdème augmente progressivement et le malade est adressé à la clinique chirurgicale A le 15 octobre 1963.

A l'admission le malade ne se plaint d'aucune douleur. L'examen du membre inférieur droit permet de retrouver un œdème important au niveau de la cheville et de la jambe droites. Le malade est par ailleurs en bon état général.

Une phlébographie pratiquée immédiatement montre une oblitération des veines profondes du mollet, de la veine poplitée et de la partie inférieure de la veine fémorale superficielle.

L'on intervient le 16 octobre 1963 (Docteur R. Kieny) et l'on pratique une thrombectomie fémorale. L'on obtient un bon reflux central, mais le bout distal de la veine ne saigne pratiquement pas. L'aspect du caillot retiré est celui d'un caillot ancien.

Dans les suites opératoires l'on institue immédiatement un traitement thrombolytique à thromboclase afin d'essayer de lyser les caillots périphériques persistants. La thromboclase est administrée par voie intraveineuse en injections discontinues. Ce traitement est poursuivi pendant trois jours au cours desquels on administre 22 ampoules de thromboclase.

A ce traitement thrombolytique l'on associe un traitement anticoagulant à l'héparine et à la pindione. Toutes les injections, et en particulier les injections de thromboclase sont bien supportées et le malade ne présente aucune réaction et pas d'élévation de la température.

Après l'intervention et le début du traitement thrombolytique, l'on n'assiste à aucune amélioration spectaculaire. Pourtant l'œdème diminue progressivement et il est totalement disparu à partir du dixième jour.

Le 28 octobre 1963 une phlébographie de contrôle montre une oblitération veineuse persistante au niveau des veines poplitée et fémorale basse. Pourtant le segment désobstrué est resté partiellement perméable et il n'y a aucune extension de la thrombose.

Après ce contrôle l'œdème réapparaît pour diminuer à nouveau progressivement et le malade peut quitter la clinique le 9 novembre 1963.

• OBS. N° 14 : *S... Frédéric.*

Malade âgé de cinquante-six ans, sans antécédents phlébitiques. Il est admis le 15 novembre 1962, à la clinique chirurgicale A, pour syndrome phlébitique des deux membres inférieurs. Un mois auparavant, c'est-à-dire le 15 octobre 1962, il avait subi une ménisectomie dans une autre clinique. Au dixième jour post-opératoire, le malade avait commencé à se plaindre de douleurs au niveau des deux membres inférieurs avec apparition d'œdème.

Rentré chez lui, le médecin-traitant avait institué un traitement à l'Héparine à partir du 8 novembre 1962. Le 13 novembre 1962, le malade présente un syndrome d'embolie pulmonaire partielle. Le malade est adressé à la clinique le 15 novembre 1962.

A l'admission il présente un œdème notable des deux membres inférieurs ; de plus il est fébrile (39°) et fortement dyspnéique. Le traitement médical classique (décubitus - surélévation du membre inférieur - traitement anticoagulant) amène rapidement une régression complète du syndrome phlébitique à droite, mais au niveau du membre inférieur gauche l'œdème continue à augmenter.

Le 19 novembre 1962, l'on pratique une phlébographie gauche qui montre une oblitération complète de l'axe veineux profond de la cuisse.

L'on intervient le 23 novembre 1962 (Professeur R. Fontaine) et l'on pratique une thrombectomie fémorale gauche. L'on obtient un bon reflux, mais après la désobstruction veineuse la thrombose se reforme instantènement avant que l'on ait pu faire la suture veineuse. L'on pratique donc une phlébectomie fémorale sur 10 cm. Une ampoule de CY 58 est injectée (I.V.) au courant de l'après-midi.

Le soir de l'intervention apparaît un syndrome phlébitique au niveau du membre supérieur gauche.

Le 24 novembre 1962 l'on continue le traitement thrombolytique avec de la tromboclase. Celle-ci est injectée de manière discontinue, par voie intra-veineuse, à raison de 6 ampoules dans les journées des 24, 25, 26 et 27 novembre 1962.

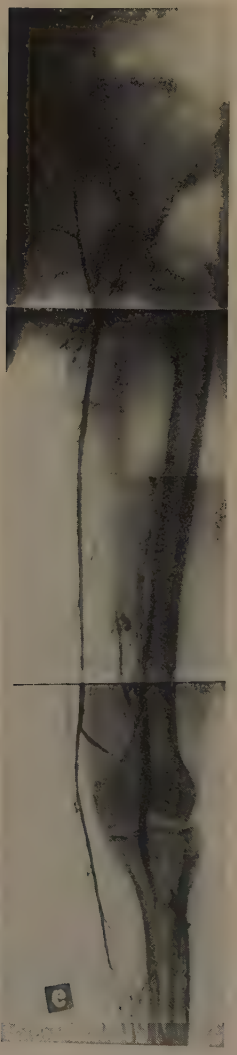
Le 28 novembre 1962 l'on injecte 8 ampoules et enfin le 29 novembre 1962 encore 6 ampoules de CY°58. Le total des doses injectées a donc été de 39 ampoules en 6 jours.

Ces injections sont bien supportées mais provoquent quelques frissons et, à partir du troisième jour, apparaissent des douleurs au niveau de la veine dénudée, après chaque injection. Dès le premier soir du traitement par la thromboclase, le malade, qui se plaignait de douleurs avec forte sensation de tension au niveau des membres supérieur et inférieur gauches, signale une diminution, puis une disparition de ces douleurs après 24 heures. Mais l'œdème persiste et il ne régressera que progressivement pour disparaître au niveau du membre supérieur, le 3 décembre 1962 et au niveau du membre inférieur le 5 décembre 1962.

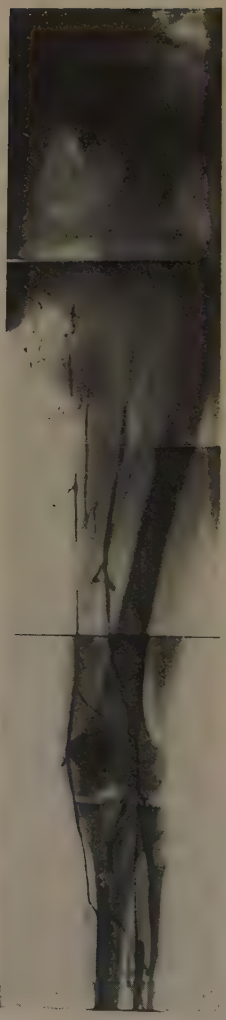
Chez ce malade il n'a pas été pratiqué de contrôle phlébographique.

• OBS. N° 15 : *Sch... Germaine.*

Malade âgée de vingt-huit ans, sans antécédents pathologiques notables et en particulier sans antécédents phlébitiques. Elle est admise le 7 août 1963 à la clinique chirurgicale A pour phlébite du membre inférieur gauche.



7-6-1963



20-6-1963

OBS. N° 15

Phlébite fémorale datant de 5 jours. Thrombectomie et traitement au CY 58. Reperméabilisation minime après 13 jours.

Le 27 mai 1963 elle avait eu un accouchement normal. Les suites avaient été simples, mais depuis le 2 juin 1963, soit cinq jours avant son admission, elle se plaint de douleurs au niveau du mollet gauche.

A son admission la malade est en bon état général ; son membre inférieur gauche présente un œdème important au niveau de la jambe et de la cuisse gauches, et la malade accuse des douleurs importantes à ce niveau.

Une phlébographie pratiquée montre une oblitération de la veine fémorale superficielle.

L'on intervient immédiatement (Professeur R. Fontaine) et l'on pratique une thrombectomie fémorale gauche. Le reflux périphérique est bon mais l'on obtient très peu de reflux au niveau du bout central de la veine.

Dans les suites opératoires l'on commence immédiatement un traitement à la thromboclase, qui est poursuivi pendant trois jours. Les injections sont faites de manière discontinue, par voie intra-veineuse, à raison de 8 ampoules dans les journées du 7 juin 1963 et du 8 juin 1963 et 3 ampoules le 9 juin 1963.

L'on y associe un traitement anticoagulant par l'héparine ; la malade supporte bien ce traitement thrombolytique et l'on note uniquement une élévation de la température à 38°.

Dès le soir du 7 juin 1963, l'on note une disposition complète des douleurs au niveau de la jambe gauche. Mais l'œdème, après avoir régressé jusqu'au 11 juin 1963, s'accentue à nouveau pendant deux jours, après quoi il diminue rapidement pour disparaître entièrement le 17 juin 1963.

Une phlébographie de contrôle montre que les parties inférieure et moyenne de la veine fémorale sont perméables, mais l'on note une oblitération de l'extrémité supérieure de la veine fémorale superficielle et de la veine iliaque.

La malade quitte le service le 28 juin 1963.

Elle est revue après un an ne se plaignant plus d'aucune douleur au niveau des membres inférieurs, mais après une station debout prolongée, elle note l'apparition d'un léger œdème au niveau de la cheville gauche.

• OBS. N° 16 : *S... René.*

Malade âgé de cinquante ans, réadmis le 23 janvier 1963 à la clinique chirurgicale A à la suite d'une thrombose fémoro-poplitée gauche. Ce malade avait déjà été hospitalisé à plusieurs reprises dans le service pour artérite des membres inférieurs. En janvier 1961 l'on était intervenu une première fois (Docteur J.-G. Lévy) et l'on avait fait une greffe fémoro-poplitée gauche avec une prothèse en dacron et une sympathectomie lombaire gauche.

En 1962, le malade avait été réhospitalisé pour thrombose aiguë de sa prothèse et il avait été pratiqué une désobstruction de la greffe (Docteur R. Kieny). Mais la thrombose s'était rapidement reformée et il avait fallu réintervenir le soir même pour nouvelle désobstruction de la prothèse. Les suites avaient été bonnes. Depuis mi-décembre 1962 le malade se plaint à nouveau de douleurs au niveau du mollet et du

pied gauches, survenant à la marche après une vingtaine de mètres. Il ne présente pas de douleurs de décubitus.

A l'admission le pied droit est froid et plus pâle que le pied gauche. A l'examen l'on constate l'abolition de tous les pouls sous-jacents au pouls fémoral du côté gauche ; à droite, par contre, tous les pouls sont retrouvés.

Une aortographie transcutanée lombaire, pratiquée le 28 janvier 1963, confirme l'oblitération complète de la prothèse vasculaire.

L'on intervient le 30 janvier 1963 (Professeur Fontaine) et l'on désobstrue la prothèse. Pourtant il n'est pas possible d'obtenir de reflux périphérique. En fin d'intervention l'on injecte *in situ* un flacon de thromboclase.

Dans les suites opératoires, l'on poursuit le traitement thrombolytique en injectant du CY 58 par voie intra-veineuse. Ces injections sont faites de manière régulièrement espacées dans la journée, à raison de 9 ampoules pour les journées des 30 janvier, 31 janvier et 1er février 1963 et de 3 ampoules pour la journée du 2 février 1963. La dose totale de thromboclase injectée à ce malade a été de 30 ampoules.

Au cours de ce traitement thrombolytique le malade a présenté à plusieurs reprises des frissons qui ont rapidement disparu après injections de Phénergan. La température qui était de 36°9 s'est également élevée pour se maintenir entre 37°3 et 39° pendant toute la durée du traitement.

Les suites opératoires ont été bonnes, mais le pouls poplité ne reste pas perceptible. Pourtant la jambe et le pied sont plus chauds au soir du 31 janvier 1963, qu'avant l'intervention. Le malade ne signale aucune douleur. Bonne cicatrisation des plaies.

Le malade peut quitter la clinique le 7 février 1963, le pied gauche étant chaud et indolore.

• OBS. N° 17.e: *De B... Henri.*

Malade âgé de soixante-et-un ans, qui est réadmis à la clinique chirurgicale A le 20 mai 1963 pour syndrome ischémique aigu du membre inférieur droit par thrombose d'une prothèse artérielle.

Ce malade avait déjà été hospitalisé dans le service à plusieurs reprises. En mai 1962 l'on avait pratiqué une désobstruction fémorale gauche associée à une sympathectomie lombaire gauche (Docteur Kieny). L'on était intervenu en juin 1962 du côté droit (Professeur Fontaine) pour mettre en place une prothèse en by-pass fémoro-poplitée. Les suites avaient été simples.

Le 12 novembre 1962 le malade avait été réadmis pour thrombose aiguë de sa prothèse fémorale droite.

Après une première désobstruction de sa prothèse (Professeur Fontaine) l'on avait dû réintervenir le 13 novembre 1962 (Docteur Lévy) à la suite d'une nouvelle thrombose de la prothèse. Les suites avaient été bonnes et le malade avait quitté le service le 3 décembre 1962, la prothèse artérielle étant perméable.

Le 19 mai 1963, il apparaît à nouveau un syndrome ischémique aigu total au niveau du membre inférieur droit. Le malade est réhospitalisé immédiatement.

A l'admission le pied droit est froid, blanc, insensible et immobile. Le seuls pouls perceptible au niveau du membre inférieur droit est le pouls fémoral, alors qu'à gauche le pouls poplité est également perçu.

L'on intervient le 21 mai 1963 (Professeur Fontaine) et l'on pratique une désobstruction de la prothèse 48 heures après le début des troubles. Mais l'on ne peut obtenir aucun reflux périphérique. En fin d'intervention l'on injecte 2 ampoules de thromboclase dans le bout distal de la prothèse.

Après intervention l'on continue le traitement thrombolytique en injectant de la thromboclase par voie intra-veineuse à raison de 6 ampoules le 21 mai 1963 et le 22 mai 1963. Le total des doses de thromboclase reçu par le malade a été de 14 ampoules. Les injections de thromboclase sont bien supportées par le malade et l'on ne note en particulier aucune élévation de la température. Après l'intervention le pied reste froid.

Le 22 mai 1963 l'on réintervient pour pratiquer une sympathectomie lombaire droite. Malgré cela l'état du membre inférieur droit évolue vers la gangrène sèche ; pourtant à partir du 25 mai 1963, le malade signale une diminution des douleurs.

L'examen montre que les pouls poplités et tibiaux restent abolis à droite. Le 17 juin 1963 l'on doit pratiquer une amputation de cuisse droite. La prothèse est à nouveau thrombosée ainsi que l'artère poplitée et l'artère tibiale postérieure, mais l'artère tibiale antérieure est perméable.

• OBS. N° 18 : *L... Auguste.*

Malade âgé de soixante-seize ans, admis à la clinique chirurgicale A le 25 mai 1963 pour syndrome ischémique total du membre inférieur droit. Depuis six mois ce malade se plaignait de claudication intermittente au niveau du membre inférieur droit. A partir du 21 mai 1963 apparaît un syndrome ischémique aigu, d'abord partiel, qui se complète dans les jours suivants, au niveau du membre inférieur droit.

A son admission à l'hôpital le pied et la jambe droites sont froids, immobiles et livides.

L'examen du membre ne permet de retrouver que le pouls fémoral. Les oscillations artérielles sont entièrement abolies en dessous du genou. Par ailleurs le malade est en assez mauvais état général. L'examen du cœur révèle l'existence d'une myocardite et d'une arythmie complète.

L'artériographie du membre inférieur droit pratiquée le 29 mai 1963 montre une oblitération artérielle de l'artère fémorale superficielle sans reprise périphérique. Le liquide de contraste dessine un arrêt net en cupule, évoquant une embolie artérielle.

L'on intervient le 1er juin 1963 (Docteur Kieny). L'on retire un caillot d'allure embolique au niveau de l'artère fémorale superficielle. On désobstrue également l'artère poplitée, le tronc tibio-péronier et l'artère tibiale postérieure. Mais l'on n'obtient aucun reflux périphérique au niveau de cette dernière et l'on pratique une ligature de cette artère tibiale postérieure. A partir du 2 juin 1963 l'on commence un traitement thrombolytique à la thromboclase que l'on injecte par voie intra-veineuse.

Les injections sont faites de manière discontinue à 10 minutes d'intervalle à raison de 6 ampoules par jour. Elles sont renouvelées dans les journées des 3 et 4 juin 1963. La dose totale de thromboclase reçue par ce malade a été de 18 ampoules. Après ces injecticons de CY 58, la température qui était au départ à 37°8 s'élève à 39°, mais le malade n'accuse aucun malaise et ne présente pas de frissons.

Dès le soir du 2 juin 1963 le malade n'accuse plus aucune douleur au niveau de son membre inférieur droit ; le pied est à nouveau mobile, mais il reste entièrement froid. Le pouls poplité qui était perceptible en fin d'intervention n'est plus palpable. Par la suite la jambe et le pied du malade restent indolores, mais évoluent vers la gangrène d'abord sèche, puis humide à partir du 15 juin 1963.

Le 18 juin 1963 l'on est obligé de pratiquer une amputation de cuisse. La dissection de la pièce d'amputation montre que les artères fémorale, poplitée et tibiales sont entièrement oblitérées.

• OBS. N° 19 : *B... Auguste.*

Malade âgé de soixante-treize ans, hospitalisé le 2 février 1963 à la clinique chirurgicale A pour syndrome ischémique aigu du membre inférieur gauche. Ce malade, diabétique, présentait depuis deux ans des troubles artéritiques avec claudication intermittente au niveau du membre inférieur gauche.

Depuis le début de janvier 1963 il présentait des douleurs de décubitus. Le 1er février 1963 s'installe, de manière brutale, un syndrome ischémique aigu total au niveau du membre inférieur gauche, qui devient douloureux, glacé, immobile. Le malade ne consulte que le lendemain et il est hospitalisé dans la soirée.

A son admission le pied gauche et le tiers inférieur de la jambe présentent déjà des signes de prégangrène avec placards cyanotiques. Par ailleurs le malade est en arythmie.

L'on intervient immédiatement (Docteur R. Kieny) à la trentième heure après le début du syndrome, et l'on désobstrue les artères fémorales superficielles, poplité, tronc tibio-péronier et l'artère tibiale postérieure. Mais il est impossible d'obtenir un reflux au niveau du bout périphérique de l'artère tibiale postérieure et on lie ce vaisseau. L'on complète l'intervention par une sympathectomie lombaire gauche.

Dans les suites opératoires l'on commence immédiatement un traitement thrombolytique au CY 58 ; les injections sont faites par voie intra-veineuse de manière régulièrement espacée à raison de 4 ampoules le 2 février 1963, 6 ampoules dans les journées des 3 et 4 février 1963 ; et enfin de 2 ampoules dans les journées des 5 et 6 février 1963.

La dose totale de thromboclase injectée à ce malade a été de 20 ampoules.

Ces injections sont bien supportées et le malade ne présente aucune réaction. Après l'intervention et le traitement thrombolytique l'on n'observe aucune amélioration de l'état vasculaire du membre malade. Celui-ci évolue vers la gangrène, mais l'état général du malade s'altère rapidement avec apparition d'un déséquilibre de son diabète. L'urée s'élève à 1,40 et le malade décède le 2 février 1963.

Il n'a pas été possible de pratiquer un contrôle autopsique.

• OBS. N° 20 : *R... Gustave.*

Malade âgé de soixante-et-un ans, admis à la clinique chirurgicale A le 29 décembre 1962 pour syndrome ischémique du membre inférieur gauche. Ce malade était traité depuis 1938 pour phlébite à bascule au niveau des membres inférieurs.

Depuis six mois avant son admission il se plaignait de douleurs à type de claudication au niveau du membre inférieur gauche. Le 23 décembre 1962 il avait ressenti une douleur violente, d'apparition rapide, au niveau du membre inférieur gauche. Cette douleur s'était accompagnée d'un syndrome ischémique aigu ; ce syndrome, d'abord partiel, se complète par la suite. Mais le malade ne consulte que le 29 décembre 1962, date à laquelle il est hospitalisé.

A son admission le membre inférieur gauche est froid, immobile, et le siège de violentes douleurs continues. L'on y retrouve également un léger œdème. Seul le pouls fémoral gauche est perçu, tandis qu'à droite l'on perçoit également le pouls poplité. Par ailleurs il s'agit d'un malade obèse, éthylique, et le bilan sanguin pratiqué à l'admission montre déjà une urée sanguine à 0,70.

L'on institue immédiatement un traitement anticoagulant (Héparine) mais celui-ci n'amène aucune amélioration et l'on intervient le 1er janvier 1963 (Professeur Fontaine). L'artère fémorale superficielle contient un long caillot récent ; la désobstruction artérielle se fait sans difficultés et l'on obtient un bon reflux. Au cours de la libération il s'était produit une déchirure de la veine fémorale que l'on avait suturée. Après la désobstruction l'on injecte *in situ,* dans le bout artériel périphérique, une ampoule de thromboclase. En fin d'intervention le passage sanguin est satisfaisant.

Dans les suites l'on maintient le traitement anticoagulant à l'héparine et l'on injecte, dans la journée du 1er janvier 1963, 4 ampoules de CY 58, régulièrement espacées, par voie intra-veineuse. Le lendemain l'on injecte encore une fois la même dose de thromboclase ; le total des doses injectées a été de 8 ampoules.

Après la deuxième injection, du 1er janvier 1963, le malade a présenté un frisson et la température qui était à 37°8 en fin d'intervention s'élève à 40°2. Malgré l'intervention et le traitement thrombolytique l'état ischémique de la jambe progresse et évolue vers la gangrène. Le 2 janvier 1963 l'on voit apparaître des plaques de cyanose sur le pied et sur la jambe. L'on pratique une amputation de cuisse. La tranche de section ne saigne pratiquement pas. L'artère fémorale est thrombosée. La dissection du membre montre une oblitération des artères et des veines de la jambe.

L'état général du malade s'altère rapidement et l'urée monte à 2,60. Il décède le 3 janvier 1963.

Le contrôle post-mortem montre une athérosclérose importante des gros vaisseaux, une thrombose aortique pariétale au niveau de l'artère mésentérique inférieure et une embolie iliaque gauche.

• OBS. N° 21 : *B... Octave.*

Malade âgé de soixante-huit ans, admis à la clinique chirurgicale A le 23 mai 1963 pour artérite des membres inférieurs.

Il se plaint de claudication intermittente bilatérale depuis décembre 1962. A l'admission le malade est en assez bon état général. L'examen des membres inférieurs montre que le pied droit est froid et la recherche des pouls ne permet de retrouver que les pulsations fémorales gauches.

Le bilan sanguin est dans les limites de la normale, mais l'urée est légèrement élevée, à 0,40. Une aortographie montre des signes importants d'artérite par usure avec une oblitération iliaque externe et fémorale commune droite et à gauche, une oblitération de la fémorale superficielle jusqu'au niveau du canal de Hunter. L'on intervient le 4 février 1963 (Professeur FONTAINE) et l'on pratique une désobstruction ilio-fémorale droite. En fin d'intervention l'on obtient un bon passage sanguin et l'on injecte *in situ* une ampoule de thromboclase. Par la suite l'on continue le traitement thrombolytique au CY 58 et dans l'après-midi on administre, par voie intra-veineuse, 4 ampoules en injections régulièrement espacées.

Mais dans la soirée apparaît un syndrome ischémique aigu du membre inférieur gauche pour lequel on réintervient d'urgence (Professeur FONTAINE) pensant à un séquestre embolisé dans l'artère fémorale profonde. Mais celle-ci est perméable et l'on pratique une désobstruction de l'artère fémorale superficielle. Le pouls poplité est bien perceptible en fin d'intervention.

Par la suite l'on continue le traitement à la thromboclase en injections I.V. régulièrement espacées. Jusqu'au 7 février 1963 le malade reçoit 17 ampoules.

Ces injections sont bien supportées et le malade ne présente aucune réaction en particulier fébrile. Malgré ce traitement thrombolytique l'on assiste à une rethrombose rapide des artères désobstruées à droite et à gauche, et à partir du 6 février 1963, les pouls ne sont plus perceptibles. Dans la journée du 7 février 1963 le malade présente à deux reprises un état de choc avec dyspnée. L'état général s'altère rapidement et, suspectant une embolie pulmonaire, l'on réintervient d'urgence dans la soirée sur un malade moribond.

L'exploration de l'artère pulmonaire ne ramène pas de caillot et le malade décède en cours d'intervention.

Le contrôle anatomopathologique montre une athérosclérose généralisée, une thrombose totale de l'aorte jusqu'au niveau des artères rénales et une thrombose de l'artère coronaire droite sans infarctus constitué. Au niveau des deux membres inférieurs les artères fémorales sont thrombosées.

Observations streptokinase

• OBS. N° 22e: *H... Sophie.*

Malade âgée de quatre-vingt-deux ans, admise le 17 janvier 1962 à la clinique chirurgicale A pour syndrome ischémique aigu du membre inférieur gauche. Cette malade ne présente aucun antécédent pathologique et en particulier pas de troubles d'origine artéritique. Le 16 janvier 1964 elle a ressenti brusquement une douleur atroce au niveau du membre inférieur gauche. Cette douleur est accompagnée d'une impotence fonctionnelle complète, d'une insensibilité et d'un refroidissement de la jambe et du pied.

Le matin du jour de l'admission la malade signale également l'apparition de douleurs, mais beaucoup moins importantes au niveau du membre inférieur droit.

A l'admission, 28 heures après le début du syndrome ischémique gauche, la malade est en très mauvais état général. Le membre inférieur gauche est froid, insensible et immobile, et aucun pouls n'est retrouvé à ce niveau. A droite le membre est d'aspect sensiblement normal, et l'on perçoit uniquement le pouls fémoral. Les oscillations artérielles sont entièrement abolies au niveau des deux membres inférieurs. La tension artérielle est à 19/13 et l'auscultation cardiaque révèle une arythmie complète.

Dès le premier bilan sanguin l'urée sanguine est à 0,87. En raison du très mauvais état général et de l'âge de la malade, l'on renonce à l'intervention et l'on pratique une perfusion de streptokinase. Après avoir introduit un cathéter par l'artère fémorale commune gauche, cathéter qui remonte à travers le caillot vers l'aorte, l'on pratique en premier lieu une artériographie qui montre un arrêt net du type embolique au niveau de l'artère iliaque externe gauche et une oblitération partielle de l'artère fémorale superficielle droite.

On injecte, en une demi-heure, 600.000 U. de streptokinase, soit 300.000 par voie intra-artérielle et 300.000 par voie intra-veineuse. Par la suite l'on continue uniquement le traitement par voie intra-artérielle à la dose de 50.000 U. par heure. Ce traitement est poursuivi jusqu'au 18 janvier 1964, soit pendant 36 heures. La dose totale de streptokinase reçue par cette malade est de 2.100.000 U. Ce traitement n'amène aucune amélioration et l'on voit apparaître des plaques de gangrène au niveau du pied gauche.

Après avoir arrêté le traitement thrombolytique l'on intervient dans la soirée du 18 janvier 1964 (Docteur Gangloff) et l'on trouve, du côté gauche, une embolie iliaque avec un caillot secondaire long et bien consistant. L'on pratique une embolectomie. Il n'y eut pas d'ennuis hémorragiques au cours de cette intervention.

La malade décède au cours de la nuit, 6 heures après l'intervention. Il n'a pas été possible d'avoir de contrôle post-mortem.

• OBS. N° 23 : *E... Martin-Basile.*

Malade âgé de quarante-deux ans, est admis à la clinique chirurgicale A le 10 avril 1964 pour un syndrome ischémique aigu du membre inférieur droit datant de quatre jours. Ce malade avait subi en 1944 une amputation traumatique de la jambe gauche. En 1959, il avait été traité médicalement pour infarctus pulmonaire et en 1960 il avait présenté une embolie de l'artère humérale à la suite de laquelle il avait été amputé au niveau du bras droit. En outre il s'agit d'un malade syphilitique qui a été traité en 1954 pour paralysie générale.

Le 6 avril 1964, le malade a ressenti une douleur brutale au niveau du membre inférieur droit. Cette douleur est accompagnée d'un syndrome ischémique d'abord partiel, qui se complète dans les jours suivants. Il ne consulte que le 10 avril 1964, date à laquelle il est adressé à la clinique.

A son admission, Monsieur E... se plaint de douleurs ininterrompues. Le membre inférieur droit est froid, blanc et immobile. La palpation permet de retrouver le pouls dans la région fémorale et dans la partie haute du creux poplité droit, mais l'on ne sent pas les pouls tibiaux. Par ailleurs l'examen clinique ne met en évidence qu'un léger souffle systolique à l'auscultation cardiaque.

Les oscillations artérielles sont abolies au niveau de la jambe droite et l'artériographie confirme l'existence d'une oblitération du type embolique au niveau de l'artère poplitée basse. Il n'existe pas de reprise périphérique.

Le bilan sanguin ne montre qu'une élévation de la glycémie à 2,04. Le traitement thrombolytique à la streptokinase est commencé aussitôt après l'artériographie. Il comprend d'abord une injection intra-artérielle de 900.000 U. de streptokinase en 20 minutes par ponction directe, puis une perfusion continue de ce médicament par voie intra-veineuse à raison d 3.000.000 U. dans les premières 24 heures.

Le malade supporte bien ces injections et l'on ne note qu'une élévation de la température à 38°7 (la température au début du traitement était à 37°6).

Douze heures après le début du traitement les douleurs s'atténuent et le malade peut légèrement bouger les orteils, mais la jambe et le pied restent froids et l'on voit apparaître à ce niveau des plaques cyanotiques.

C'est pourquoi l'exploration chirurgicale est décidée. A 19 heures l'on interrompt la perfusion de la streptokinase et l'on intervient à 20 heures, le 11 avril 1964 (Docteur Kieny). L'on retire un caillot bien formé de l'artère poplitée, du tronc tibio-péronier et de l'artère tibiale postérieure. Mais il est impossible d'obtenir un reflux au niveau de la partie distale de l'artère tibiale postérieure (artériotomie rétromalléolaire) et c'est pourquoi on lie cette artère à ce niveau.

Dans la journée du 12 avril 1964 la jambe droite s'est réchauffée jusqu'au niveau du talon mais l'état du pied reste précaire avec extension des placards cyanotiques. Pourtant le malade ne signale plus aucune douleur.

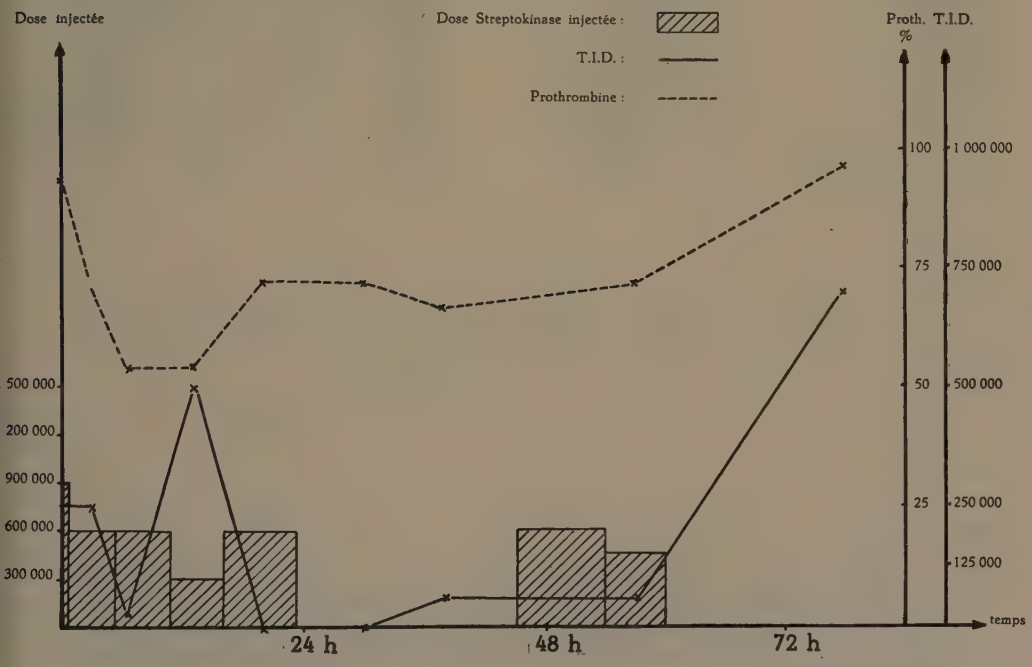
Le traitement à la streptokinase est repris dans la soirée du 12 avril 1964 en perfusions I.V. dans du sérum glucosé.

Durant les 15 heures suivantes l'on injecte 1.050.000 U. de streptokinase, mais dans la matinée du 13 avril 1964 apparaît une hémorragie importante au niveau de la plaie opératoire et une tuméfaction du mollet droit qui s'accentue rapidement (hématome).

La perfusion de streptokinase est interrompue à 13 heures aussitôt remplacée par des injections d'héparine de manière à maintenir le temps de coagulation au-delà de 12 minutes.

Malgré ces injections d'héparine l'hémorragie de la plaie se tarit en 24 heures.

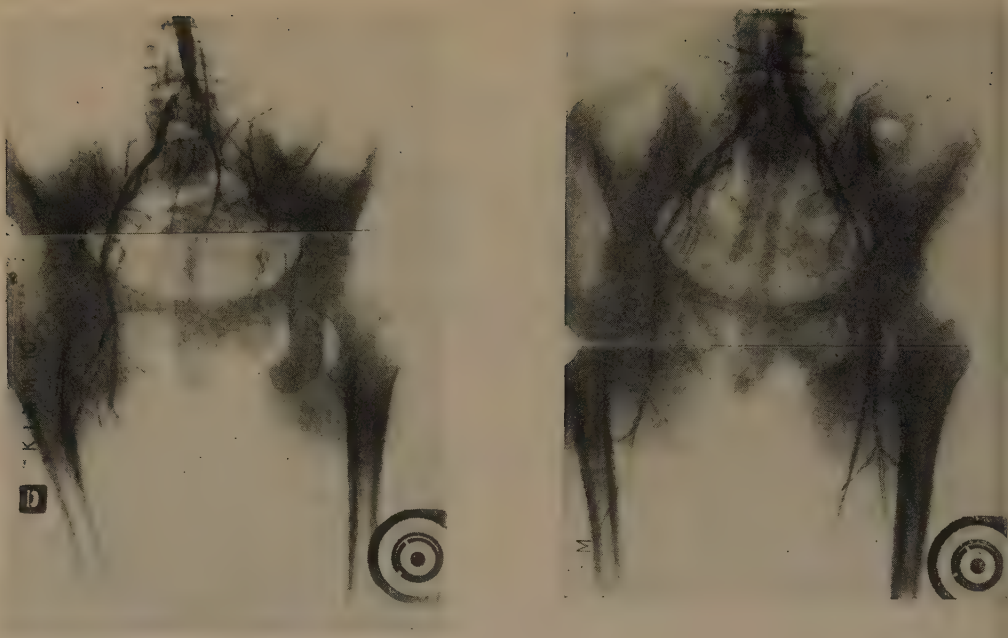
Dans les jours suivants l'état ischémique du pied s'accentue et ce dernier évolue vers la gangrène sèche.



Après avoir pratiqué une artériographie de contrôle l'on doit pratiquer une amputation de jambe le 23 avril 1964.

L'artériographie de contrôle montre une bonne perméabilité persistante de l'artère poplitée et du tronc tibio-péronier avec perméabilité également de l'origine des artères tibiales antérieure et postérieure droites, mais une erreur technique ne peut permettre de préciser jusqu'à quel niveau ces artères sont perméables.

La dissection de la pièce d'amputation montre une oblitération complète des artères tibiales antérieure et postérieure droites. Tous les orteils étaient en voie de gangrène et l'on notait également une plaque de gangrène au niveau du dos du pied. Après cette amputation les suites sont simples et le malade quitte le service le 25 mai 1964, le moignon étant entièrement cicatrisé.



10-4-1964 24-4-1964

OBS. N° 24

Embolie de 12 heures. 63 heures de traitement à la streptokinase par voie I.V. Réapparition du pouls fémoral gauche 32 heures après le début du traitement.

• OBS. N° 24 : *K... Herta.*

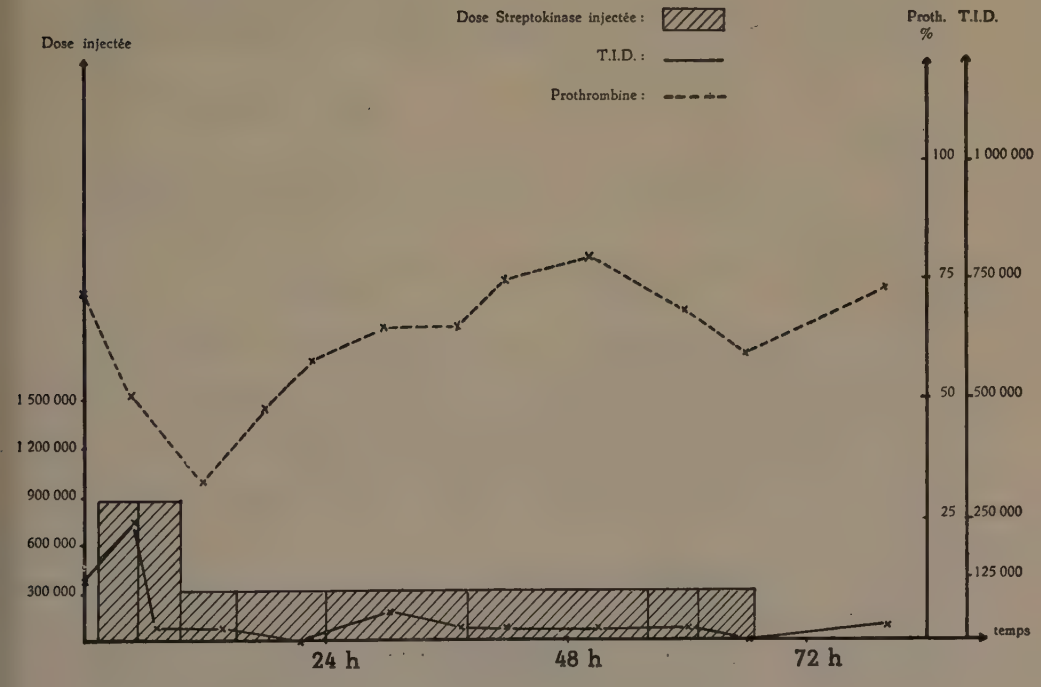
Agée de quarante-et-un ans, est admise à la clinique chirurgicale A le 10 avril 1964 pour syndrome ischémique du membre inférieur gauche datant de douze heures. Auparavant cette malade avait déjà été hospitalisée dans le service en octobre 1960 pour artérite du membre inférieur droit et avait subi une sympathectomie lombaire droite. Elle avait été réadmise peu de temps après sa sortie de l'hôpital pour phlébite du membre inférieur droit qui avait été traitée médicalement. En février 1961, à la suite d'une nouvelle poussée de phlébite, elle avait subi une phlébectomie fémorale droite. En avril 1961 elle revient pour accentuation des troubles artéritiques et après une tentative de désobstruction artérielle l'on avait dû pratiquer une amputation de jambe droite.

En mai 1962, à la suite d'une embolie du carrefour aortique, datant de 48 heures, elle avait subi une embolectomie du carrefour avec désobstruction des artères fémorales communes, fémorales superficielles, poplitée et tibiale postérieure à gauche. L'on avait lié l'artère tibiale postérieure rétromalléolaire et complété cette intervention par une sympathectomie lombaire gauche (Docteur R. KIENY).

Les suites avaient été simples et depuis sa sortie de la clinique la malade continuait à suivre un traitement anticoagulant (Pindione).

Le 10 avril 1964, à 6 heures du matin, la malade ressent brutalement une douleur au niveau de tout le membre inférieur gauche. Elle est admise douze heures après le début des troubles.

A l'admission à l'Hôpital le membre inférieur gauche n'est pas douloureux spontanément, mais la moindre pression (draps) fait apparaître des douleurs. Le membre est chaud, la mobilité et la sensibilité sont conservées. La palpation ne retrouve aucun pouls à gauche, tandis qu'à droite le pouls fémoral est perçu.



Par ailleurs la malade est en bon état général. La tension artérielle est à 130/80 mmHg et à l'examen le cœur est régulier et l'on ne retrouve pas de souffle. Les oscillations artérielles sont complètement abolies au niveau de tout le membre inférieur gauche.

Une artériographie montre à gauche une oblitération du type embolique, au niveau de l'artère iliaque primitive. Il existe une reprise à partir de la fémorale commune, et une deuxième oblitération au niveau du tronc tibio-péronier sans reprise visible à la jambe.

A droite, il existe une oblitération de l'artère fémorale superficielle et une courte oblitération s'étendant sur 3 cm, du type embolique, au niveau de la partie distale de l'artère fémorale profonde.

Le bilan sanguin ne montre qu'une glycémie légèrement élevée à 1,65. Le traitement thrombolytique est commencé à 19 heures. Les injections de streptokinase diluées dans du sérum glucosé se font par voie intraveineuse uniquement.

Le traitement est poursuivi pendant 64 heures et la dose totale administrée a été de 3.600.000 U. de streptokinase. Ce traitement thrombolytique n'a entraîné aucune élévation de la température. Six heures après le début du traitement la malade a ressenti des douleurs lombaires gauches qui ont persisté jusqu'à la fin du traitement. Au troisième jour du traitement, elle a présenté en outre des vomissements.

Le 12 avril 1964, à 3 heures du matin, donc trente-deux heures après le début du traitement, la malade ressent une brusque douleur au niveau du pied gauche qui devient blanc et froid. Mais ce syndrome ischémique régresse entièrement en une demi-heure et après cet épisode l'on note une réapparition du pouls fémoral.

Les suites sont simples et à partir du 13 avril 1964, après arrêt du traitement thrombolitique, l'on institue un traitement anticoagulant (Héparine + Pindione).

La malade ne ressent plus aucun trouble. Le membre inférieur gauche est chaud, mais seul le pouls fémoral est perceptible à la palpation (malade grosse).

Un examen vasculaire de contrôle pratiqué le 16 avril 1964 montre que les oscillations sont retrouvées jusqu'au tiers inférieur de la jambe gauche.

Une aortographie pratiquée le 25 avril 1964 montre une perméabilité complète de l'axe vasculaire ilio-fémoro-poplitée gauche.

Malheureusement en dessous de l'artère poplitée les clichés ne sont plus interprétables en raison d'une erreur technique. A droite l'on note une persistance de l'oblitération fémorale superficielle mais l'artère fémorale profonde est à nouveau entièrement perméable.

La malade quitte le service le 2 mai 1964 en bon état général et local.

• OBS. N° 25 : *J... Antoine.*

Malade âgé de quarante-huit ans, est hospitalisé le 1er février 1964 à la clinique chirurgicale A pour syndrome ischémique total du membre inférieur droit. Ce malade, déjà hospitalisé dans le service en mai 1963 pour embolie poplitée droite, avait subi une embolectomie (Docteur R. Kieny) dont les suites avaient été simples. Le malade avait continué le traitement à la Pindione après sa sortie d'hôpital et ne s'était plus plaint d'aucun trouble au niveau des membres inférieurs, jusqu'à présent.

Au cours de la nuit du 31 janvier au 1er février 1964, il ressent brusquement une violente douleur au niveau du membre inférieur droit qui devient froid, insensible et immobile.

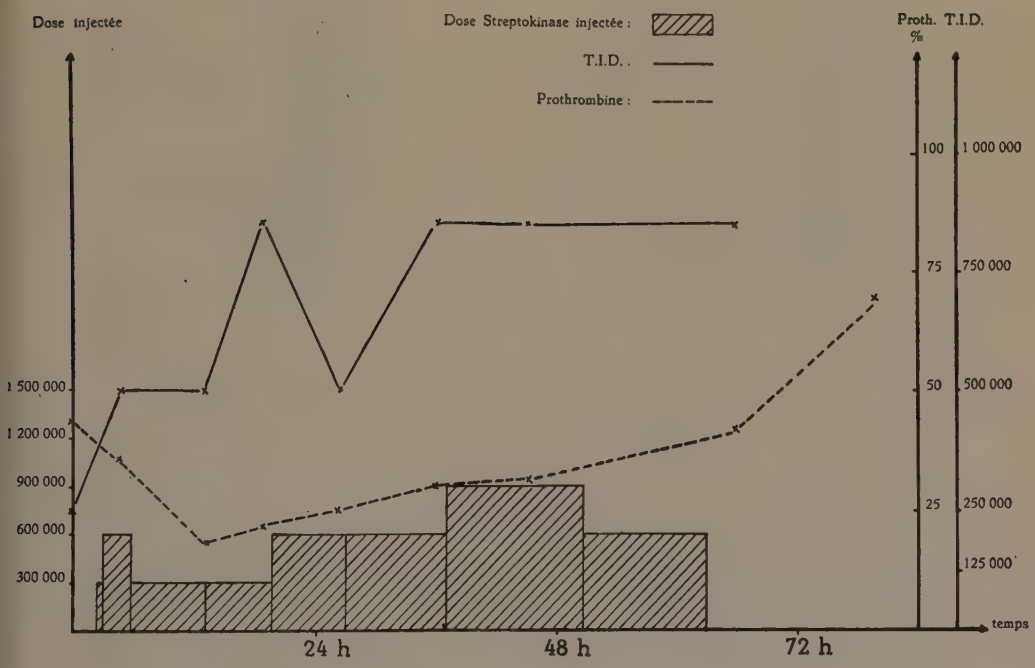
A l'admission, dix-huit heures après l'apparition du syndrome ischémique, le malade est en très mauvais état général. Malgré un traitement tonicardiaque continu, il est en voie de décompensation cardiaque, extrêmement dyspnéique et cyanosé. La tension artérielle est à 12/7. Les bruits du cœur sont très assourdis à l'auscultation.

L'examen du membre inférieur droit montre que celui-ci est immobile, froid, blanc en dessous du genou. Le malade se plaint de violentes

douleurs ininterrompues au niveau du talon et du pied droit. De ce côté, seul le pouls fémoral est retrouvé tandis qu'à gauche, tous les pouls sont perçus.

Une artériographie pratiquée immédiatement met en évidence une oblitération du type embolique au niveau de l'artère fémorale superficielle droite.

L'on commence immédiatement un traitement thrombolytique à la streptokinase que l'on administre uniquement par voie générale en perfusions I.V. dans du sérum glucosé. Après avoir injecté 300.000 U. en 15 minutes, les injections se font aux doses de 900.000 U. dans les 13 heures suivantes, puis de 1.500.000 en 24 heures et enfin de 1.500.000 en 25 heures. Après quelques heures de traitement le malade présente des frissons et sa température s'élève à 38°3.



Le traitement thrombolytique est poursuivi jusqu'au 4 février 1964, soit pendant 62 heures; en tout le malade a reçu 4.200.000 U. de streptokinase.

Le thrombélastogramme pratiqué au vingt-et-unième jour de traitement ne montre pas d'activité lytique nette dans le sang.

L'état du malade reste très mauvais, et dans la matinée du 2 février 1964 il présente un épisode bref de coma qui se dissipe spontanément.

Malgré le traitement thrombolytique les lésions ischémiques s'accentuent au niveau de la jambe. L'on note uniquement une disparition complète des douleurs à partir du 2 février 1964. Il n'y a pas de réapparition du pouls poplité.

Le 7 février 1964 l'on doit pratiquer une amputation de cuisse droite. La dissection de la pièce d'amputation montre que les vaisseaux fémoraux sont perméables ainsi que les vaisseaux poplités et les vaisseaux tibiaux antérieur et postérieur.

L'état du malade continue à s'altérer progressivement et le malade décède le 20 février 1964.

Le contrôle nécropsique montre l'existence d'un athérome de l'aorte abdominale, d'un caillot embolique au niveau de l'artère fémorale superficielle droite et d'une thrombophlébite fémorale bilatérale. Il n'y a pas de thrombose cardiaque.

• OBS. N° 26 : *A... Joseph-Louis.*

Malade âgé de trente-huit ans, qui ne présente pas d'antécédents pathologiques notables en dehors de troubles digestifs. Il est admis à la clinique chirurgicale A le 28 février 1964 pour syndrome douloureux abdominal.

A l'admission l'on intervient immédiatement pour pratiquer une appendicectomie, mais la présence de taches de bougie au niveau du grand épiplon signe le diagnostic de pancréatite qui est confirmé par les examens biologiques.

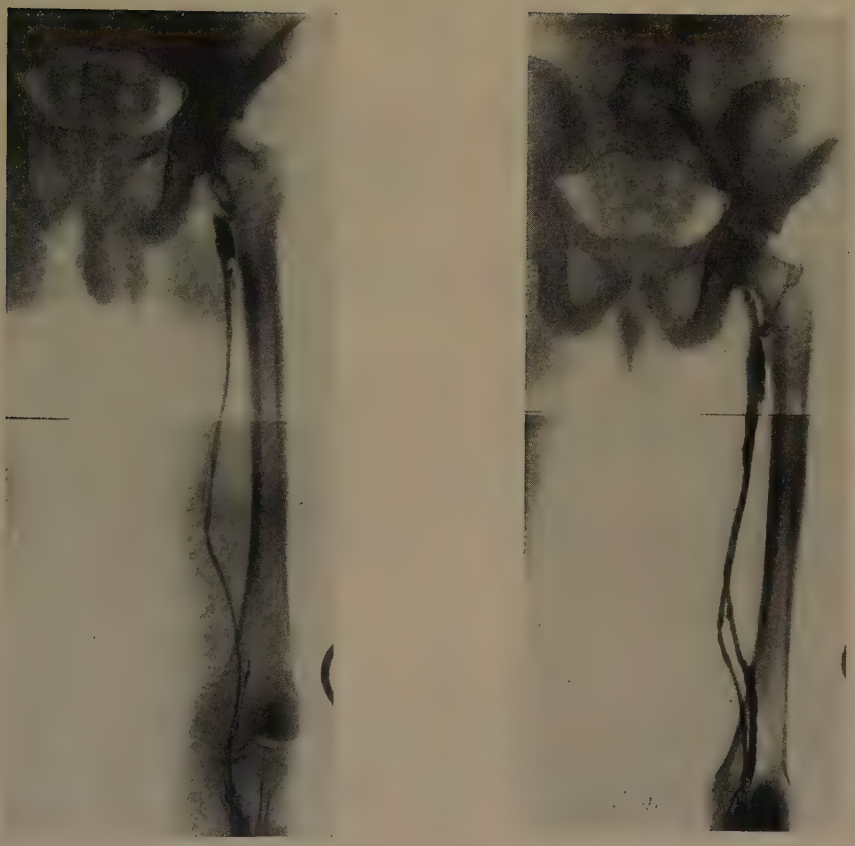
Les suites opératoires sont d'abord simples avec disparition de tout trouble grâce au médicament antipancréatique, mais le 10 mars 1964 apparaissent des troubles au niveau du mollet gauche avec de l'œdème au niveau de la cheville. Le malade est d'abord traité par anticoagulothérapie, mais le syndrome phlébitique s'accentue progressivement.

Une phlébographie montre une oblitération des veines profondes surales et une image de caillot emboligène au niveau de la veine poplitée. L'on institue un traitement thrombolytique à partir du 13 mars 1964, à 9 heures du matin. L'on injecte par voie intra-veineuse 600.000 U. de streptokinase diluée dans du sérum glucosé. L'activité lytique dans le sang est confirmée par un thrombélastogramme.

Mais rapidement l'état du malade s'altère avec apparition de troubles psychiques, puis de violentes douleurs abdominales avec contracture épigastrique. La température, qui était à 37° au début du traitement, s'élève à 39°5. Une mesure des diastases pancréatiques demandée d'urgence montre que celles-ci sont très fortement élevées, signant une réactivation de la pancréatite. L'amylasémie est à 1.092 U.S. L'amylasurie est à 1.024 U.W.

L'on arrête donc le traitement à la streptokinase après 8 heures de traitement, reprenant l'anticoagulothérapie à l'héparine, qui avait été interrompue durant les injections de streptokinase.

Après arrêt du traitement thrombolytique, l'état général du malade s'améliore très rapidement grâce à l'administration d'inhibiteurs d'enzymes pancréatiques (zymofren). Malgré ce début de traitement thrombo-



27-4-1964 12-5-1964

OBS. N° 27

Phlébite de 24 heures. 79 heures de traitement à la streptokinase. Reperméabilisation complète après 15 jours.

lytique le syndrome phlébitique du M.I.G. s'accentue avec augmentation progressive des périmètres de la jambe et de la cuisse.

A partir du dixième jour après le début du traitement de la phlébite, l'œdème du membre inférieur gauche commence à diminuer et il est entièrement disparu le 29 mars 1964. Le malade quitte le service le 4 avril 1964, en continuant le traitement anticoagulant à la pindione et en portant des bandes élastiques.

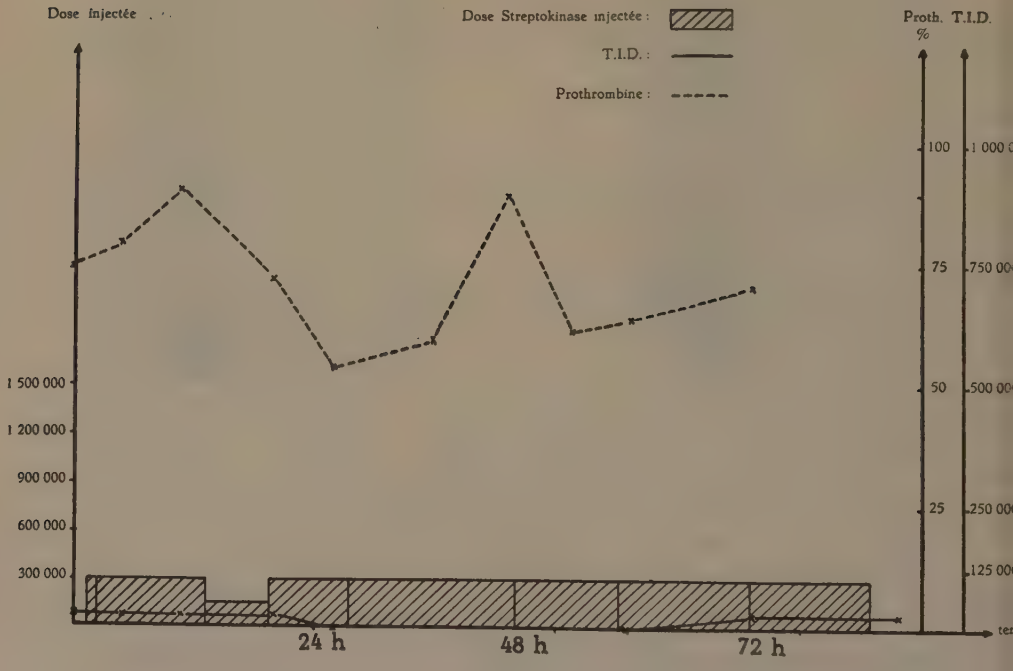
Il est revu après deux mois. Il ne se plaint à ce moment-là que d'un discret œdème résiduel au niveau de la jambe gauche.

• OBS. N° 27 : *St... Adolphe.*

Agé de vingt-neuf ans, il est hospitalisé le 27 avril 1964 à la clinique chirurgicale A pour syndrome phlébitique du membre inférieur gauche.

En novembre 1959 il avait été hospitalisé pour phlébite post-traumatique du M.I.D. qui avait été traitée médicalement grâce aux anticoagulants. Il avait été réhospitalisé un mois après sa sortie d'hôpital pour récidive de phlébite au niveau du membre inférieur droit. Depuis cette époque le malade continuait à suivre un traitement anticoagulant (pindione).

Depuis le début du mois de mars 1964 le malade avait cessé de prendre la pindione. Le 26 mai 1964, il commence à se plaindre d'une douleur au niveau du mollet gauche, d'apparition brutale, avec sensation de tension à ce niveau.



A son admission le malade était en bon état général. L'examen des membres inférieurs permet de retrouver un œdème persistant à droite. A gauche il n'existe pas d'œdème mais le mollet est tendu et la dorsi-flexion du pied est douloureuse ainsi que la pression du mollet.

Une phlébographie gauche pratiquée immédiatement montre des veines extrêmement grêles. La veine fémorale est perméable sur tout son trajet, mais l'existence d'une veine poplitée double et dont l'une est oblitérée au-dessus du genou, semble indiquer qu'il existe une deuxième veine fémorale qui est thrombosée.

L'on commence immédiatement un traitement à la streptokinase; celle-ci est injectée par voie I.V. en dilution dans du sérum glucosé. Les doses injectées sont de 450.000 U. de streptokinase le premier jour, 600.000 au cours des deuxième et troisième jours, et de 300.000 au cours du quatrième jour.

La dose totale de streptokinase reçue par ce malade a été de 1.350.000 U. Le thrombélastogramme pratiqué le 29 avril 1964 montre une lyse active dans le sang circulant. Les perfusions de streptokinase ont été parfaitement supportées par le malade et la température ne s'élève pas à plus de 37°8.

Les douleurs du M.I.G. diminuent dès les premières heures après la perfusion, et ont complètement disparu après 12 heures.

Dès la cessation du traitement à la streptokinase l'on met le malade sous traitement anticoagulant par héparine et pindione. Après 10 jours, seule la thérapeutique à la pindione est poursuivie.

Une phlébographie de contrôle, pratiquée le 12 mai 1964, montre un aspect normal des veines profondes à gauche. Il existait effectivement une deuxième veine fémorale qui est à nouveau perméable après le traitement thrombolytique.

• OBS. N° 28 : *B... Claude.*

Agé de trente-et-un ans, il est adressé à la clinique chirurgicale A le 14 juin 1964 pour syndrome ischémique aigu du membre inférieur droit. Ce malade déjà traité pour tuberculose pulmonaire en 1951 avait subi une lobectomie droite en 1955. Des épisodes infectieux avec asthénie très importante apparue depuis fin mai 1964 avaient fait pratiquer un examen de la formule sanguine qui avait permis de porter le diagnostic de leucose aiguë, affection pour laquelle le malade était soigné au service d'hématologie à Strasbourg.

Depuis le 12 juin 1964 le malade signale l'apparition de crampes au niveau du mollet droit, mais celles-ci n'apparaissent qu'à la marche. Le 14 juin 1964, il ressent brusquement une douleur violente dans tout le membre inférieur droit. Le médecin-traitant note une disparition de tout pouls sous-jacent au pouls fémoral droit et le malade est transféré dans la soirée.

A l'admission le malade se plaint de douleurs modérées au niveau du mollet droit. L'examen montre que le pied droit est plus froid que le pied gauche, mais la mobilité et la sensibilité sont conservées. Seuls le pouls fémoral est perceptible à droite.

L'état de la formule sanguine est le suivant : Hb, 52 %; G.R., 2.240.000; G.B., 10.200; plaquettes, 58.000. Parmi les leucocytes, il y a 54 % de cellules blastiques indifférenciées.

L'on institue immédiatement un traitement thrombolytique à la streptokinase. L'on injecte par voie intra-artérielle 900.000 U. en une demi-heure par ponction de l'artère fémorale, puis en perfusion I.V. l'on injecte 800.000 U. de streptokinase diluée dans du sérum glucosé au cours des 24 heures suivantes.

Rapidement, après le début de cette perfusion, le sang devient incoagulable; l'état fibrinolytique est affirmé par un contrôle biologique qui montre dans la journée du 15 juin 1964 une lyse spontanée des caillots sanguins en trois heures.

Le malade ne présente pas de réaction fébrile. A l'endroit de la ponction artérielle l'on note un hématome. Malgré cette fibrinolyse intense l'état du membre s'aggrave rapidement et à partir du 15 juin 1964, les douleurs deviennent intolérables et le pied devient froid, insensible et immobile.

Devant cette aggravation et l'apparition de pré-gangrène au niveau du pied, on arrête dans la soirée la perfusion de streptokinase pour permettre aux tests de la coagulation sanguine de redevenir normaux.

Au matin du 16 juin 1964 le temps de coagulation est à 9 minutes.

Une aortographie montre une oblitération d'allure embolique au niveau de l'artère fémorale commune avec reprise au niveau du canal de Hunter et mauvaise opacification des artères tibiales.

L'on intervient (Docteur Kieny) immédiatement après l'artériographie et l'on trouve un caillot ancien blanc, dur, situé au niveau de la fémorale commune. Il existe un très court caillot secondaire de 1 cm de long, mais au niveau de la fémorale superficielle et de la fémorale profonde, l'on ne trouve pas trace de caillot.

L'examen histologique du caillot primaire montre que celui-ci est très pauvre en fibrine et qu'il comporte de nombreux globules blancs de type leucosique.

Après l'embolectomie l'on met le malade au traitement anticoagulant par l'héparine; le membre inférieur droit se réchauffe et progressivement réapparaissent, dans les jours suivants, la mobilité et la sensibilité du pied droit.

Le pouls poplité reste bien perceptible et l'examen vasculaire de contrôle, pratiqué le 25 juin 1964, montre de bonnes oscillations artérielles jusqu'au niveau du tiers inférieur de la jambe droite où elles ont une amplitude sensiblement égale à celle qui existe au niveau du membre inférieur gauche.

Les constantes sanguines de la coagulation reviennent rapidement à la normale, après arrêt du traitement thrombolytique.

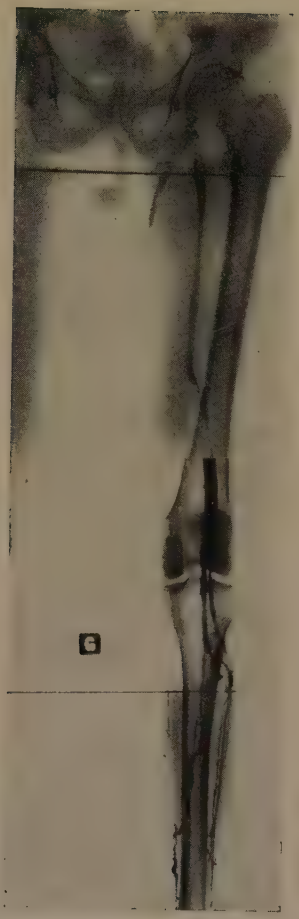
Le malade est retransféré dans le service d'hématologie le 29 juin 1964; à ce moment-là le membre inférieur droit est chaud et indolore. La mobilité et la sensibilité sont normales.

L'état vasculaire du membre inférieur reste très satisfaisant par la suite et l'examen de la formule sanguine montre une rémission presque complète de la leucose et le 6 juillet 1964 l'on a une formule sanguine à : Hb, 94 %; GR. 4.750.000; Gb 3.000; plaquettes 41.000. Parmi les leucocytes on ne retrouve plus de cellules blastiques, mais il existe environ 3 % de cellules granulocytaires à maturation anarchique.

• OBS. N° 29 : *R... Camille.*

Le malade, âgé de cinquante-six ans, est admis à la clinique chirurgicale A le 22 juin 1964 pour artérite par usure avec troubles ischémiques surtout au niveau du membre inférieur gauche. Dans ses antécédents l'on ne retrouve pas de passé pathologique notable, et en particulier aucun antécédent phlébitique.

A l'admission le malade se plaint de claudication intermittente au niveau du mollet gauche et à l'examen l'on trouve une absence des pouls poplités et tibiaux antérieur et postérieur de ce côté.



15-7-1964 23-7-1964

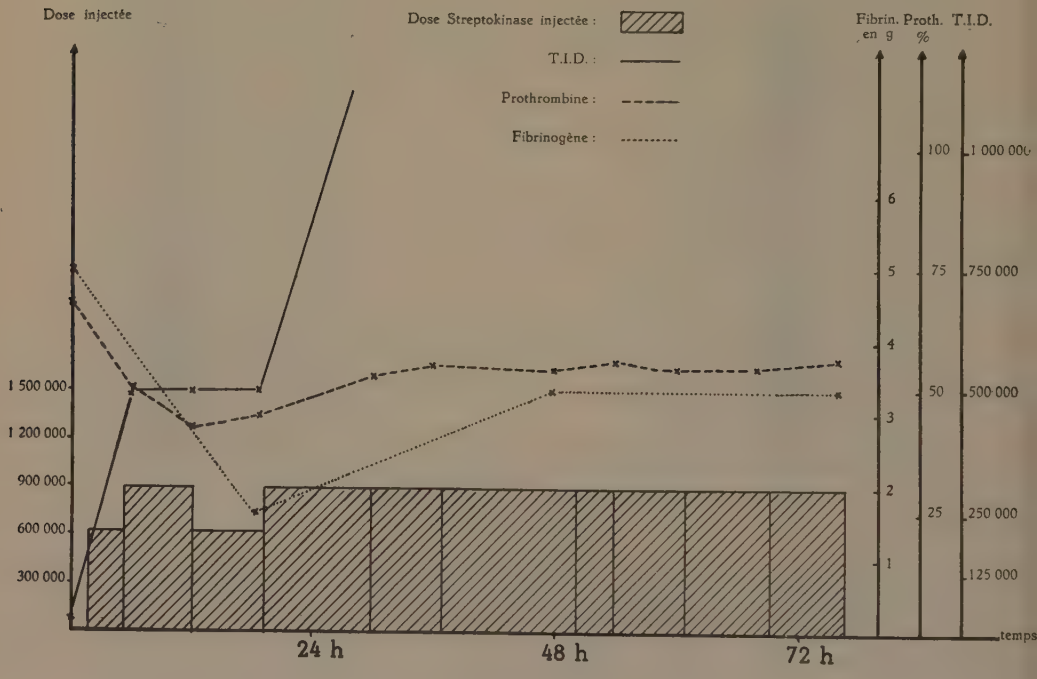
OBS. N° 29

Phlébite datant de 12 heures. 75 heures de traitement à la streptokinase. Reperméabilisation complète après 8 jours.

L'aortographie confirme une oblitération au niveau de l'artère fémorale superficielle gauche avec bonne reprise à partir de l'artère huntérienne.

L'on intervient le 4 juillet 1964 (Docteur Lévy) et l'on pratique une désobstruction au niveau du membre inférieur gauche. Pourtant le 15 juillet 1964 apparaît un syndrome phlébitique au niveau du membre inférieur gauche avec œdème de la jambe. Le malade ne se plaint d'aucune douleur spontanée, mais l'on retrouve une douleur à la dorsiflexion du pied. Les mensurations montrent une augmentation du périmètre de 0,5 cm à la cheville, de 2 cm au mollet et de 1 cm à la cuisse.

L'on pratique immédiatement une veinographie qui montre une oblitération des veines surales avec image de caillot emboligène à ce niveau. Les veines profondes ne sont pas injectées au niveau de la cuisse et l'on trouve une bonne reprise au niveau de la veine fémorale commune. Après la phlébographie l'on met sans tarder le malade au traitement thrombolytique à la streptokinase. Celle-ci est injectée par voie intra-veineuse en dilution dans du sérum glucosé; le traitement est poursuivi pendant 75 heures, soit jusqu'au 18 juillet 1964 et les doses totales de streptokinase utilisées chez ce malade ont été de 8.400.000 U.



Les injections ont été bien supportées. Au cours du traitement la température, qui était à 37°2 au départ, s'est élevée au maximum à 38°5. Après la fin du traitement il faut signaler que le malade s'est plaint pendant 48 heures de douleurs assez intenses pour empêcher le sommeil au niveau de l'incision fémorale.

L'apparition de ces douleurs n'avait été accompagnée d'aucun phénomène de choc. Pourtant une numération sanguine pratiquée le 22 juillet 1964 montre une forte anémie avec 40 % d'Hb et 1.680.000 GR. (le chiffre au début du traitement était à 84 % d'Hb et 4.100.000 GR.).

Dans les jours suivant la fin du traitement, l'apparition d'une forte ecchymose dans la région inguinale gauche, traduit l'hémorragie qui avait eu lieu au niveau de la plaie artérielle fémorale. A partir du 16 juillet 1964 le thrombélastogramme montrait une nette activité lytique dans le sang circulant.

Les résultats furent spectaculaires. Après 12 heures le malade n'accusait plus aucune douleur et après 48 heures l'œdème avait entièrement disparu. Les pouls artériels périphériques au niveau du membre inférieur gauche demeuraient bien perceptibles; une phlébographie de contrôle, pratiquée le 23 juillet 1964, montre un axe veineux profond entièrement normal au niveau du membre inférieur gauche. Toutes les veines sont bien perméables et l'on voit bien se dessiner les valvules veineuses.

A la suite de cet examen, l'on ne note pas de réapparition de l'œdème et le malade quitte le service le 5 août 1964.

CHAPITRE V

COMMENTAIRES

A) Traitement à la thromboclase

L'expérimentation a été conduite de manière parallèle chez l'animal et chez l'homme.

I. - EXPERIMENTATION ANIMALE

Cette expérimentation a porté uniquement sur des chiens adultes dont le poids variait entre 11 et 26 kg.

10 chiens ont été ainsi traités par la thromboclase après que l'on ait induit la formation d'un caillot dans une artère fémorale.

Sur les 10 chiens nous avons observé dans un cas une reperméabilisation totale et dans un autre cas une reperméabilisation partielle. Dans 8 cas nous n'avons pu déceler aucune reperméabilisation après traitement par la thromboclase.

a) Résultats suivant le mode de traitement

Chez un chien nous avons associé l'injection intra-veineuse et intra-artérielle de CY 58 et nous n'avons pas observé de lyse du caillot (chien n° 12).

Chez les 9 autres chiens nous n'avons injecté la thromboclase que par voie intra-veineuse. Nous avons observé parmi ces 9 chiens une reperméabilisation complète, une reperméabilisation partielle et 7 absences complètes de reperméabilisation.

b) Résultats suivant l'ancienneté de la thrombose

Dans deux cas la thrombose était âgée de 24 heures et dans ces deux cas nous n'avons pas observé de lyse du caillot après traitement à la thromboclase (chiens n^{os} 9 et 13).

Dans trois cas la thrombose remontait à 48 heures. Parmi ceux-ci nous avons observé une reperméabilisation partielle 48 heures après le traitement (chien n° 14) et deux absences complètes de reperméabilisation (chiens n^{os} 1 et 17).

Dans trois cas la thrombose était âgée de 72 heures et dans ces trois cas nous n'avons observé aucune lyse du caillot après traitement (chiens n^{os} 12, 3 et 8).

Enfin, chez deux chiens le caillot était âgé de 96 heures. Parmi ceux-ci nous avons observé une reperméabilisation complète 48 heures après le traitement (chien n° 5) et une absence de reperméabilisation (chien n° 7).

Chez le chien il ne semble donc pas que l'âge du caillot, du moins dans les 4 premiers jours, ait une importance prépondérante sur la possibilté d'action du CY 58, puisque le seul cas de reperméabilisation complète que nous ayons observé est survenu chez un chien dont le caillot était âgé de 96 heures alors que les caillots plus jeunes n'avaient pas été attaqués ou bien seulement partiellement, après traitement.

c) Résultats suivant les doses utilisées

Le chien qui avait été traité par association des voies intraveineuses ou intra-artérielles (chien n° 12) avait reçu 10 ampoules de thromboclase. Chez celui-ci l'on n'avait observé aucune disparition du caillot. Tous les autres chiens avaient été traités par voie intra-veineuse uniquement.

Deux chiens avaient reçu deux ampoules au cours du traitement (chiens n^{os} 1 et 3) et chez les deux nous n'avons observé aucune disparition du caillot.

Deux autres chiens avaient reçu trois ampoules de CY 58 et parmi ceux-ci l'on avait observé une reperméabilisation complète après 48 heures (chien n° 5) et une absence complète de reperméabilisation (chien n° 17).

Un chien avait eu une injection de 4 ampoules de thromboclase (chien n° 8). Chez celui-ci il n'a été observé aucune disparition de la thrombose.

Deux chiens ont eu 5 ampoules de thromboclase injectées au cours du traitement et chez les deux nous avons observé une persistance de l'oblitération (chiens n^{os} 9 et 13).

Chez un chien il a été injecté 8 ampoules et l'on a observé une reperméabilisation partielle après 48 heures (chien n° 14).

Enfin, chez un chien le traitement a compris une injection de 10 ampoules de CY 58 et il n'a été observé aucune disparition du caillot (chien n° 7).

Il ne semble donc pas que, chez le chien, l'activité lytique du CY 58 ne dépende de l'importance des doses injectées puisque le seul chien chez lequel la reperméabilisation était complète n'avait reçu que trois ampoules de thromboclase.

Chez les chiens, par contre, qui avaient reçu des doses beaucoup plus importantes, il n'a été observé aucune reperméabilisation ou bien qu'une reperméabilisation partielle.

Ces résultats sont nettement moins favorables que ceux obtenus par COURBIER, à Marseille. Cet auteur a en effet obtenu une lyse de caillot préformé chez le chien, dans une proportion importante des cas et dans des conditions expérimentales semblables. Mais la manière de provoquer le caillot était différente et laissait la paroi vasculaire intacte. Il est donc possible que l'état de la paroi joue un rôle dans l'activité de la thromboclase chez le chien.

TABLEAU I : *Tableau récapitulatif*
Chiens - Thromboclase

Chien	Age caillot	Doses injectées		Résultat
		I.A.	I.V.	
9	24 h	-	5 amp.	Persistance thrombose
12	72 h	1 amp.	9 amp.	Persistance thrombose
13	24 h	-	5 amp.	Persistance thrombose
14	48 h	-	8 amp.	Reperméabilisation partielle après 48 h
5	96 h	-	3 amp.	Reperméabilisation complète après 48 h
1	48 h	-	2 amp.	Persistance thrombose
17	48 h	-	4 amp.	Persistance thrombose
8	72 h	-	4 amp.	Persistance thrombose
7	96 h	-	10 amp.	Persistance thrombose
3	72 h	-	2 amp.	Persistance thrombose

II. - EXPERIMENTATION HUMAINE

Le nombre de malades traités par la thromboclase a été de 21, un malade ayant présenté deux phlébites distinctes (obs. n° 14).

Parmi ces malades il y avait 16 phlébites, et 6 oblitérations artérielles.

1) Résultats obtenus

Chez aucun des 6 malades présentant une oblitération artérielle et qui avaient été traités par la thromboclase, nous n'avons vu de lyse du caillot et même dans les 6 cas nous avons observé une reformation de la thrombose après désobstruction artérielle ou embolectomie. Cette réoblitération artérielle se constituait, malgré le traitement concomitant, à la thromboclase (obs. n°s 16, 17, 18, 19, 20 et 21).

Parmi les 16 cas de phlébite que nous avons traités par les mêmes agents thérapeutiques, nous avons observé, dans deux cas, une reperméabilisation de la veine avec disparition du caillot (obs. n°s 2 et 9).

Dans 4 cas cette reperméabilisation a été partielle ou minime avec une simple diminution de l'importance de la thrombose (obs. n°s 5, 7, 13 et 15).

Dans 7 cas il y a eu absence complète de reperméabilisation (obs. n°s 1, 3, 4, 6, 8, 10 et 11) et dans 2 cas il n'a pu être fait de contrôle phlébographique (obs. n°s 12 et 14).

Enfin, dans 1 cas le malade avait subi une phlébectomie associée au traitement lytique (obs. n° 14). Les résultats obtenus pour le traitement des phlébites doivent être envisagés en fonction du mode de traitement, c'est-à-dire suivant que le traitement lytique a été employé seul ou en association avec une intervention, en fonction de l'âge de la thrombose, et en fonction des doses de thromboclase que nous avons employées chez les différents malades.

a) Résultats suivant le mode de traitement.

Dans les 6 cas d'oblitération artérielle nous avons pratiqué 5 désobstructions et une embolectomie. Nous avons eu 6 échecs.

Quant aux phlébites, dans 8 cas les malades ont été traités avec de la thromboclase seule, sans intervention associée et dans 8 autres cas, les malades ont subi simultanément une intervention au niveau de la veine malade. Parmi ces derniers, 7 malades ont subi une thrombectomie, chez le dernier malade il a été pratiqué une phlébectomie en association avec le traitement lytique.

Parmi les 8 fois où les malades ont été traités sans intervention associée, nous avons observé :

— deux reperméabilisations partielles (obs. n^{os} 5 et 7) ;
— cinq absences de reperméabilisation (obs. n^{os} 1, 6, 8, 10 et 11) ;
— un malade n'a pas été contrôlé (obs. n° 14).

Parmi les 7 malades ayant subi une thrombectomie associée, nous avons observé :

— deux reperméabilisations complètes (obs. n^{os} 2 et 9) ;
— deux reperméabilisations partielles (obs. n^{os} 13 et 15) ;
— deux absences de reperméabilisation (obs. n^{os} 3 et 4) ;
— un malade n'a pas été contrôlé (obs. n° 12).

Les meilleurs résultats ont donc été obtenus par le traitement lytique associé à la thrombectomie et dans deux cas nous avons pu observer une reperméabilisation complète de la veine avec une bonne récupération fonctionnelle. Mais, la part de la thrombectomie dans l'obtention de ce résultat est vraisembloblement importante.

b) Résultats suivant l'age de la thrombose.

Chez les 6 malades présentant des oblitérations artérielles l'âge de l'oblitération allait de 30 heures à 2 mois. Nous avons eu 6 échecs.

Dans les cas de phlébite deux malades ont été traités dans les premières 24 heures qui ont suivi l'apparition de l'accident thrombotique. Parmi ces deux cas nous avons obtenu une reperméabilisation partielle (obs. n° 7) et le deuxième malade n'a pu être contrôlé (obs. n° 14).

Un malade a été traité après 48 heures et chez celui-ci nous avons obtenu une reperméabilisation complète (obs. n° 2).

Chez 8 malades le traitement a été entrepris entre la quarante-huitième heure et le sixième jour. Parmi ceux-ci nous avons eu :

— une reperméabilisation complète (obs. n° 9) ;

— deux reperméabilisations partielles (obs. n^{os} 5 et 15), tandis que le contrôle pratiqué chez les 5 autres malades montrait une absence complète de reperméabilisation (obs. n^{os} 1, 3, 6, 10 et 11).

Dans 5 cas enfin, les malades n'ont pu être traités qu'après 6 jours et parmi ceux-ci nous avons observé une reperméabilisation partielle (obs. n° 13) et deux absences de reperméabilisation (obs. n^{os} 4 et 8). L'un de ces malades avait subi une phlébectomie associée (obs. n° 14) et l'un n'a pas été contrôlé (obs. n° 12).

Si l'on envisage ces résultats suivant l'ancienneté de la thrombose, nous notons que les meilleurs résultats semblent avoir été obtenus dans le traitement des phlébites lorsque la thrombose est très fraîche et qu'elle date de moins de 48 heures. Au-delà il semble que l'on puisse encore obtenir quelques résultats jusqu'au sixième jour, mais après ce délai l'efficacité de cette méthode thérapeutique semble très diminuée.

c) Résultats suivant les doses employées.

Nous avons employé des doses de CY 58 qui allaient de 8 ampoules à 38 ampoules au cours d'un traitement.

Chez les 6 malades présentant une oblitération artérielle les doses utilisées ont varié entre 9 ampoules et 31 ampoules au cours d'un traitement.

Nous avons eu 6 échecs thérapeutiques.

Parmi les malades traités pour phlébite nous avons utilisé dans un cas moins de 10 ampoules, et nous n'avons pas observé de reperméabilisation veineuse (obs. n° 8).

Dans 9 cas nous avons utilisé des doses variant entre 10 et 20 ampoules. Nous avons observé deux reperméabilisations complètes (obs. n^{os} 2 et 9), deux reperméabilisations partielles (obs. n^{os} 5 et 15) et quatre absences complètes de reperméabilisation (obs. n^{os} 1, 4, 10 et 11).

Enfin chez un malade il n'y a pas eu de contrôle (obs. n° 12).

Dans 6 cas enfin nous avons employé plus de 20 ampoules au cours du traitement ; chez l'un de ceux-ci nous avons pratiqué une phlébectomie associée (obs. n° 14) ; chez les 5 autres malades nous avons eu deux reperméabilisations partielles (obs. n^{os} 7 et 13, deux absences de reperméabilisation (obs. n^{os} 3 et 6).

Un malade n'a pas subi de contrôle (obs. n° 14).

Il semble donc qu'il ne soit pas nécessaire d'utiliser de fortes doses de thromboclase au cours du traitement puisque les résultats les plus satisfaisants ont été obtenus avec des doses qui variaient entre 10 et 20 ampoules.

2) Réactions au traitement

Les traitements à la thromboclase ont été en général bien supportés et sur 21 malades traités, nous n'avons observé que dans 8 cas une réaction au traitement lytique.

Chez 5 malades (obs. n^{os} 7, 11, 16, 18 et 20) il s'agissait d'une simple élévation de la température et parmi ceux-ci deux ont présenté en outre des frissons (obs. n^{os} 11 et 20).

Dans un cas le malade s'est plaint de malaises après injection de CY 58 (obs. n° 8).

Dans un cas le malade accusait des douleurs notables sur tout le trajet de la veine à chaque injection de thromboclase (obs. n° 14).

Ces douleurs ne sont apparues qu'après trois jours mais à partir de ce moment-là elles survenaient à toutes les injections et ont persisté jusqu'à la fin du traitement qui a été de 6 jours.

Enfin, dans un cas, nous avons observé un collapsus brutal avec effondrement de la tension artérielle (obs. n° 12). Ce syndrome était apparu brutalement, une demi-heure après la fin des injections qui, chez cette malade, avaient été faites de manière très rapprochée. En effet, l'on avait injecté 10 ampoules par voie I.V. en une heure. Ce syndrome évoquait celui d'un choc anaphylactique brutal et la situation s'est normalisée très rapidement, grâce à un traitement symptomatique et par des injections d'antihistaminiques et d'inhibiteurs d'enzymes.

TABLEAU II : *Tableau récapitulatif*

a) Oblitérations artérielles

Obs.	Diagnostic	Age thrombose	Résultats		Intervention associée	Doses utilisées		Durée traitement	
			clinique	anatom.		I.V.	I.A.		
16	Art.thromb. prothèse	1 m	+	rethromb.	Désobs.	30	1	4 jours	Elévation T°
17	Art.thromb. prothèse	48 h	ø	rethromb.	Désobs.	12	2	2 jours	ø
18	Art.embolie	11 j	ø	rethromb.	Embectomie	18		3 jours	Elévation T°
19	Thromb. aigue	30 h	ø	rethromb.	Désobs.	20		5 jours	ø
20	Thromb. aigue	9 j	ø	rethromb.	Désobs.	8	1	2 jours	Elévation T° et frissons
21	Artérite	2 m	ø	rethromb.	Désobs.	17	1	3 jours	ø

Obs.	Affections	Age thrombose	Doses ampoules	Durée traitement	Résultats		Réaction	Remarques
					cliniques	anatom.		
1	Phleb.fémorale	4 jours	20	3 jours	+	pas de perméab.	ø	
2	Phleb.surale et fém.	2 jours	18	4 jours	+	reperméab.	ø	Thrombectomie
3	Phleb.fém. et iliaque	6 jours	22	3 jours	+++	pas de reperméab.	ø	Thrombectomie
4	Phleb.axillaire et s/clavière	9 jours	16	2 jours	+	pas de reperméab.	ø	Thrombectomie
5	Phleb.fémorale	3 jours	16	2 jours	++	reperméab. partielle	ø	
6	Phleb. superficielle	5 jours	34	6 jours	++	pas de reperméab.	ø	
7	Phleb.surale et fémorale	12 heures	38	6 jours	+	reperméab. partielle	élévation T°	
8	Phleb.fémorale	9 jours	8	1 jour	++	pas de reperméab.	malaise	
9	Phleb.fémorale	6 jours	12	1 jour	+	reperméab.	ø	Thrombectomie
10	Phleb.fémorale	4 jours	10	2 jours	+	pas de reperméab.	ø	
11	Phleb.fémorale	4 jours	16	2 jours	++	pas de reperméab.	élévation T°	
12	Phleb.fémorale et iliaque	8 jours	20	2 jours	+++	pas de contrôle	collapsus	Thrombectomie
13	Phleb.surale et fémorale	12 jours	22	3 jours	ø	reperméab. partielle	ø	Thrombectomie
14	Phleb.fémorale	29 jours	39	6 jours	+		douleur à l'injection	Phlebectomie
14	Phleb.humérale	12 heures	39	6 jours	+	pas de contrôle	douleurs à l'injection	
15	Phleb.fémorale	5 jours	19	3 jours	++	reperméab. partielle	ø	Thrombectomie

TABLEAU III

b) Phlébites

B) Traitement à la streptokinase

L'expérimentation de la streptokinase a également été conduite parallèlement chez l'animal et chez l'homme.

I. - EXPERIMENTATION ANIMALE

Cette expérimentation a également été réalisée sur des chiens adultes dont le poids variait entre 14 et 24 kg.

Nous avons pratiqué sur le chien 9 traitements à la streptokinase, après avoir induit la formation d'une thrombose dans une artère fémorale. Parmi ces 9 chiens traités, nous avons eu, une heure après le début de l'injection, trois reperméabilisations totales (chiens n^{os} 19, 22 et 23), quatre reperméabilisations partielles (chiens n^{os} 18, 24, 27 et 29) et deux absences de reperméabilisation (chiens n^{os} 26 et 28).

24 heures après l'injection de streptokinase, l'on observait six reperméabilisations totales (chiens n^{os} 18, 22, 23, 24, 28 et 29) et une reperméabilisation partielle (chien n° 26). Chez un chien, chez lequel l'on avait obtenu une lyse partielle immédiatement après l'injection, l'on observait une rethrombose après 48 heures (chien n° 27) et chez un chien chez lequel la lyse était totale après une heure, il n'y a pas eu de contrôle après 24 heures (chien n° 19).

1) Résultats suivant le mode de traitement

a) Voie d'injection.

Sur les 9 chiens traités nous avons pratiqué 3 fois une injection de streptokinase par voie intra-veineuse et intra-artérielle ; 4 fois nous n'avons traité le chien que par voie intra-artérielle et deux fois la streptokinase n'a été administrée que par voie intra-veineuse.

Sur les trois chiens traités par voie intra-veineuse et intra-artérielle, nous avons obtenu deux fois une lyse totale une heure après le début d'injection (chiens n^{os} 19 et 22), une fois nous avons observé une lyse partielle après une heure, mais totale après 24 heures (chien n° 18).

Chez les chiens qui ont été traités par voie intra-artérielle seule nous avons obtenu les résultats suivants : dans un cas la lyse a été totale après une heure (chien n° 23), chez deux chiens nous avons eu une lyse partielle du caillot une heure après le début de l'injectcion. Cette lyse était totale après 24 heures dans un cas (chien n° 29) mais dans l'autre cas l'on observait une rethrombose complète du segment artériel intéressé après 48 heures (chien n° 27). Enfin chez le quatrième chien ayant été traité par voie intra-artérielle uniquement nous avons observé une absence totale de lyse au bout d'une heure, alors que la reperméabilisation artérielle était totale après 24 heures.

Deux chiens enfin ont été traités par voie intra-veineuse uniquement. Chez l'un de ces chiens l'on observait une reperméabilisation partielle après une heure, mais celle-ci était totale après 24 heures (chien n° 24).

Le deuxième chien par contre montrait une absence totale de lyse une heure après le début de l'injection et cette lyse n'était que partielle après 24 heures.

Les meilleurs résultats semblent donc avoir été obtenus chez le chien en associant le traitement par voie intra-artérielle et par voie intra-veineuse. En effet dans ce cas nous avons eu trois reperméabilisations complètes après 24 heures, sur trois chiens traités.

La voie intra-artérielle seule donne également de bons résultats, et sur 4 chiens traités, nous avons eu trois lyses totales après 24 heures alors que dans un cas il se formait une nouvelle thrombose après que l'on ait observé une lyse partielle.

Mais il est intéressant de noter que le traitement à la streptokinase semble également très actif par voie intra-veineuse seule. En effet, ce mode de traitement est à priori beaucoup plus séduisant que la voie intra-artérielle qui est beaucoup plus traumatisante. Après deux traitements par voie intra-veineuse seule, nous avons observé chez le chien et après 24 heures, une reperméabilisation totale et une reperméabilisation partielle.

b) Utilisation d'acide epsilon-amino-carproique.

Chez trois chiens nous avons dû utiliser l'acide epsilon-amino-caproïque pour obtenir une hémostase satisfaisante après traitement à la streptokinase. Or, parmi ces trois chiens nous avons observé : une rethrombose après 48 heures (chien n° 27), une rethrombose après 4 jours

(chien n° 23) et la persistance de la perméabilité n'a pas été contrôlée chez le troisième (chien n° 19).

Par contre chez les autres chiens traités à la streptokinase et chez lesquels nous avions obtenu une bonne reperméabilisation, sans avoir recours à l'acide epsilon-amino-caproïque pour l'hémostase, nous n'avons jamais observé de rethrombose dans les jours qui ont suivi le traitement.

Il semblerait donc que, après reperméabilisation par la streptokinase, l'injection d'acide epsilon-amino-caproïque favoriserait la rethrombose dans le segment intéressé.

2) Résultats suivant l'âge de la thrombose

Chez les 9 chiens que nous avons traités la thrombose datait au maximum de 72 heures.

Dans deux cas le caillot était âgé de 24 heures et parmi ceux-ci nous avons obtenu une lyse totale en une heure (chien n° 19) tandis que chez le deuxième la lyse n'était que partielle après une heure, mais elle était totale après 24 heures (chien n° 18).

Dans cinq cas le caillot était âgé de 48 heures au maximum. Chez trois de ces chiens nous avons eu une lyse totale après 24 heures (chiens n^{os} 22, 24 et 29). Chez un chien il n'y avait qu'une lyse partielle après 24 heures (chien n° 26) et chez le dernier chien, alors que la lyse était partielle une heure après l'injection de streptokinase, l'on observait une réoblitération complète de l'artère après 48 heures (chien n° 27).

Enfin, dans deux cas le caillot était âgé de 72 heures. Dans ces deux cas nous avons observé une reperméabilisation complète de l'artère au bout de 24 heures (chiens n^{os} 23 et 28).

Chez le chien et dans les limites des premières soixante-douze heures il ne semble donc pas que l'âge du caillot soit un facteur déterminant pour la redissolution du caillot par la streptokinase. En effet nous avons obtenu des dissolutions totales chez les deux chiens qui présentaient une thrombose âgée de 72 heures. Par contre chez un chien dont la thrombose était âgée de 48 heures, nous n'avons obtenu qu'une lyse partielle.

3) Résultats suivant les doses

Chez 5 chiens nous avons utilisé des doses de streptokinase inférieures ou égales à 560.000 U.

Parmi ceux-ci nous avons observé 4 lyses totales après 24 heures (chiens n^{os} 18, 22, 23 et 29), alors que chez le cinquième chien il y avait une lyse partielle après une heure, mais l'artère était entièrement rethrombosée après 48 heures (chien n° 27).

Chez deux chiens la dose de streptokinase que nous avons utilisée était de 840.000 U. et chez ces deux chiens nous avons observé une lyse totale du caillot après 24 heures.

Enfin, chez deux chiens nous avons utilisé une dose de 1.200.000 U. de streptokinase. Chez l'un de ces chiens nous avons observé une lyse totale après 24 heures (chien n° 28), alors que chez le deuxième nous n'avons retrouvé qu'une lyse partielle au bout de 24 heures (chien n° 26).

La dose de streptokinase que nous avons utilisée pour obtenir une lyse du caillot ne semble donc pas être absolument déterminante puisque nous avons obtenu des lyses totales avec des doses de 560.000 U. ou moins, alors que la seule fois où la lyse n'était que partielle après 24 heures, le traitement avait comporté une injection de 1.200.000 U. de streptokinase.

Dans les traitements à la streptokinase chez le chien le facteur le plus important pour l'obtention d'une bonne lyse du caillot, semble être le mode d'administration de la substance lytique. Les meilleurs résultats sont obtenus par association de la voie intra-artérielle et intra-veineuse.

TABLEAU IV : *Tableau récapitulatif*
Chiens - Streptokinase

Chiens	Age caillot	Doses I.A.	Injec. I.V.	Lyse après		Remarques
				1 h	24 h	
19	24 h	280.000	560.000	totale		Hémostase grâce à Acide amino-caproïque
22	48 h	280.000	150.000	totale	totale	-
29	48 h	560.000	-	partielle	totale	-
18	24 h	280.000	280.000	partielle	totale	-
27	44 h	560.000		partielle		Hémostase grâce à Acide amino-caproïque. Reboché après 48 h
28	72 h	1.200.000		absence	totale	
23	72 h	560.000		totale	totale	Hémostase grâce à Acide amino-caproïque. Reboché après 4 j
24	48 h		840.000	partielle	totale	
26	48 h		1.200.000	absence	partielle	

II. - EXPERIMENTATION HUMAINE

Après la streptokinase nous avons traité 8 malades parmi lesquels il y avait trois phlébites, et cinq embolies artérielles. Pourtant parmi ces huit traitements nous avons dû interrompre celui-ci très rapidement chez un malade (obs. n° 26) et chez ce dernier il n'y a donc eu qu'un début de traitement ce qui peut expliquer l'échec de la thérapeutique dans ce cas là.

1) Résultats

Parmi les huit cas traités, nous avons observé dans trois cas une lyse totale du caillot, dans deux cas une lyse du caillot secondaire mais une persistance du caillot primaire et dans les trois autres cas nous n'avons pas observé de lyse.

a) Résultats suivant le mode de traitement.

Trois fois nous avons associé la voie d'injection intra-artérielle et la voie d'injection intra-veineuse. Dans deux cas nous n'avons observé aucune lyse (obs. n°s 22 et 23) et dans un cas il y a eu une lyse du caillot secondaire, mais une persistance du caillot primaire (obs. n° 28).

Les cinq autres malades ont été traités par voie intra-veineuse seule. Parmi ceux-ci nous avons observé dans un cas une absence totale de lyse (obs. n° 26) dans un autre cas une lyse du caillot secondaire mais une persistance du caillot primaire (obs. n° 25) mais dans trois cas nous avons trouvé une disparition totale des caillots (obs. n°s 24, 27 et 29).

Chez l'homme il ne semble donc pas que la voie d'administration de la streptokinase soit déterminante pour la réussite du traitement. Alors que nous n'avons eu qu'un succès partiel lors de l'injection combinée par voie intra-artérielle et intra-veineuse, nous avons observé trois lyses totales du caillot et un résultat partiel, sur 5 cas traités, après injection par voie intra-veineuse seule.

L'efficacité du produit administré par voie intra-veineuse est une notion importante à retenir. La plupart des auteurs, et près

de nous les auteurs belges, qui, à Liège et à Louvain, se sont attachés à l'étude des traitements thrombolytiques, pensent qu'il est nécessaire d'injecter le produit lytique *in situ* dans l'artère en cas d'oblitération artérielle. Or, il serait beaucoup plus séduisant dans ces cas, et en particulier dans les cas d'embolie artérielle, de pouvoir injecter la streptokinase par voie intraveineuse seule et ainsi d'épargner à l'artère un traumatisme supplémentaire. Notre expérience est pourtant encore très réduite dans ce domaine et ce n'est qu'en poursuivant notre expérimentation que nous pourrons établir, avec plus de précision, la valeur respective des deux modes thérapeutiques. Mais pour l'instant il nous semble que l'on puisse attacher une valeur appréciable au traitement par voie uniquement intra-veineuse.

b) Résultats suivant l'âge du caillot.

Cinq malades ont été traités dans les 24 heures qui ont suivi le début des manifestations cliniques dues à la thrombose intravasculaire. Dans deux cas il s'agissait de phlébite des membres inférieurs, et dans ces deux cas nous avons obtenu une reperméabilisation complète des veines, après traitement (obs. n^{os} 27 et 29).

Dans trois cas il s'agissait d'embolie artérielle et parmi ceux-ci nous avons eu, après traitement, une reperméabilisation complète (obs. n° 24), tandis que chez les deux autres, l'on observait une lyse du caillot secondaire mais une persistance du caillot primaire (obs. n^{os} 25 et 28).

Une malade qui présentait une embolie artérielle, a été traitée dans les 48 premières heures qui ont suivi le début des manifestations cliniques (obs. n° 22). Chez cette malade nous n'avons retrouvé aucune lyse du caillot.

Dans un cas le malade a été traité trois jours après le début des manifestations cliniques d'une phlébite du membre inférieur. Chez ce malade nous n'avons eu aucune lyse décelable au niveau de la thrombose (obs. n° 26).

Enfin, nous avons traité une embolie artérielle 4 jours seulement après le début des manifestations cliniques. Chez ce malade également nous n'avons observé aucune lyse au niveau des caillots intra-artériels (obs. n° 23).

Sur les 8 cas traités nous notons que, parmi les trois malades traités plus de 24 heures après le début des manifestations cliniques, nous n'avons observé aucun résultat positif du traitement lytique. Par contre, parmi les 5 malades traités moins de

24 heures après le début des manifestations cliniques, nous avons obtenu trois lyses totales des caillots et deux lyses partielles.

Il semble donc, et cela confirme l'opinion généralement admise par les différents auteurs que le traitement aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il est entrepris plus précocement.

Pourtant, dans les cas d'embolie artérielle, nous n'avons observé que dans un cas sur cinq une lyse du caillot primaire. Dans deux autres cas nous avons obtenu une disparition du caillot secondaire, mais l'on retrouvait le caillot primaire intact de l'artère. Dans l'un de ces cas (obs. n° 28) cette absence de lyse du caillot primaire pouvait s'expliquer par la composition de ce caillot puisqu'il s'était formé chez un malade présentant une leucose aiguë et que, pauvre en éléments fibrineux, il était par contre extrêmement riche en éléments leucocytaires et en primaire chez l'autre malade (obs. n° 25) semblait par contre particulier en cellules blastiques. Mais la composition du caillot tout à fait normale. L'on peut donc se demander qu'elle serait la valeur de ce traitement lytique dans les embolies artérielles s'il ne produisait qu'une disparition du caillot secondaire, alors que le caillot primaire reste *in situ*. Mais ici également, notre expérience est extrêmement réduite.

c) Résultats suivant les doses employées.

Deux malades ont été traités par des doses de streptokinase inférieures à 1.000.000 U. (obs. n^{os} 22 et 26). Chez ces deux malades la thérapeutique lytique a été un échec.

Deux autres malades ont eu, au cours du traitement, des doses de streptokinase comprises entre 1.000.000 et 2.000.000 U. Parmi ces deux malades nous avons observé une reperméabilisation complète (obs. n° 27) et une lyse partielle du caillot (obs. n° 28).

Trois malades ont eu, au cours du traitement, des doses de streptokinase comprises entre 2.000.000 et 5.000.000 U. Chez un de ces malades nous avons observé une reperméabilisation complète (obs. n° 24). Chez un autre, nous avons eu un résultat partiel (obs. n° 25) et chez le troisième nous avons observé une absence complète de lyse du caillot (obs. n° 23).

Enfin, nous avons traité un malade par des doses de streptokinase supérieures à 5.000.000 U. et nous avons observé, dans ce cas, une lyse totale des caillots (obs. n° 29).

Il semble donc que, au cours d'un traitement l'on doit utiliser des doses suffisantes (supérieures à 1.000.000 U.). Pourtant l'on peut obtenir également de bons résultats avec lyse totale des caillots sans devoir recourir à des doses extrêmement élevées et parmi les deux malades que nous avons traités par des doses comprises entre 1.000.000 et 2.000.000 U. nous avons observé un succès total et un succès partiel.

2) Réaction au traitement

Sur les 8 malades que nous avons traités 6 malades ont présenté une réaction après injection de streptokinase. Parmi celles-ci deux réactions étaient bénignes (obs. n^{os} 24 et 25) et n'ont entraîné aucune modification du traitement.

Chez un malade nous avons dû interrompre le traitement au bout de huit heures car nous avons observé une réaction extrêmement importante avec altération inquiétante de l'état général (obs. n° 26). Ce malade avait été hospitalisé 15 jours auparavant pour pancréatite aiguë. Tous les symptômes de pancréatite avaient disparu lorsque s'est déclarée une phlébite du membre inférieur pour laquelle nous avons institué un traitement à la streptokinase. Mais très rapidement après le début du traitement sont apparues des douleurs abdominales avec contracture. En même temps le malade présentait un état de confusion mentale alarmante. Le dosage immédiat des diastases pancréatiques dans le sang et dans les urines a montré qu'il s'agissait d'une réactivation de la pancréatique et nous avons dû interrompre la perfusion de streptokinase 8 heures après son début. Après cette interruption et grâce aux inhibiteurs d'enzymes (zymofren) l'état du malade s'est à nouveau amélioré très rapidement.

Chez trois de nos malades nous avons observé des phénomènes hémorragiques lors du traitement lytique. Chez ces trois malades (obs. n^{os} 23, 28 et 29) cette hémorragie survenait au niveau d'un traumatisme artériel récent (intervention ou ponction). Pourtant, dans aucun de ces cas l'hémorragie n'a été suffisamment importante pour entraîner une altération alarmante de l'état général.

Dans aucun cas également nous n'avons dû avoir recours aux inhibiteurs d'enzymes.

Les réactions bénignes que nous avons observées se manifestaient par une élévation de la température avec frissons (obs. n° 25), par des douleurs dans la région lombaire (dont l'étiologie n'a pu être retrouvée) et par des vomissements (obs. n° 24).

TABLEAU V

Obs.	Affection	Doses				Intervention	Lyse	Réactions	Remarques
		Age cail. en heure	I.A.	I.V.	Durée				
22	Embolie fém.com.	28	300.000	300.000	36 h	Embolect.48 h après début traitement	Absence totale	ø	Décès
23	Embolie poplitée	96	900.000	300.000 + 1.050.000	24 h + 15 h 30	Embolect.25 h après début traitement	Absence totale	Hémorragies	Amp. jambe après 14 j.
24	Embolie iliaq.prim. Tronc T.P. fém.prof.	12		360.000	63 h	ø	Totale	Douleurs lomb. vomissements	-
25	Embolie fém.	18		4.200.000	62 h	ø	Tot.cail. second. Abs.tot. cail. prim.	Elévation temp. Frissons	Amp. cuisse après 7 j. Décès après 20 j.
26	Phleb.surale et popl.	72		600.000	8 h	ø	Absence totale	Réactivation pancréatite	-
27	Phleb.fém.	24		1.350.000	79 h	ø	Totale	ø	-
28	Embolie fém.	18	900.000	480.000	24 h	Embolect.38 h après début traitement	Part. cail. second. Abs.tot. cail. prim.	Hémorragies	-
29	Phleb.surale et fém.	12		8.400.000	75 h	ø	Totale	Hémorragies	A subi désobs. art.11 j. avant traitement

CONCLUSIONS

Sur le plan clinique et sur le plan de l'expérimentation animale nous avons obtenu des résultats concordants. Le nombre de malades et de chiens traités par les deux produits thrombolytiques est peu important. Pourtant ces recherches expérimentales ont une valeur d'orientation et pourront former le point de départ de recherches ultérieures.

Le premier produit examiné, c'est-à-dire le CY 58, commercialisé sous le nom de thromboclase, s'est révélé comme étant peu actif tout en ayant une action thrombolytique certaine. Mais si cette activité thrombolytique du CY 58 est faible, par contre le produit pourra être utilisé en dehors des services spécialisés car, employé à des doses raisonnables, c'est-à-dire jusqu'à 10 ou 20 ampoules réparties dans la journée, il n'entraînera aucune complication ou bien uniquement des complications minimes. Il ne sera donc pas nécessaire, au cours de ce traitement, de faire des examens biologiques répétés et nombreux et la seule surveillance nécesaire sera la surveillance clinique. Cette thromboclase pourra également être utilisée sans danger en milieu chirurgical et pourra, en particulier, être utilisée dans les suites opératoires immédiates pour enrayer l'extension d'une phlébite ou pour éviter l'apparition ou la réapparition d'une thrombose lorsqu'il s'agissait de chirurgie vasculaire.

Quant à la streptokinase, elle nous est apparue comme étant un produit thrombolytique très actif. Dans presque tous les cas traités chez les chiens et dans un nombre appréciable de cas chez l'homme, nous avons pu objectiver la disparition totale ou partielle de la thrombose.

Les examens biologiques mettaient en évidence cette activité lytique dans le sang circulant. Après avoir vérifié que le produit

était actif non seulement lorsqu'on l'injectait *in situ*, au niveau de la thrombose, mais également lorsqu'on l'injectait à distance, nous avons employé de préférence la voie intra-veineuse, au cours des traitements par la streptokinase. Mais, si la streptokinase avait une action thrombolytique très marquée, son administration s'est révélée comme non dépourvue de danger et nous avons observé plusieurs complications dont les plus sérieuses étaient d'ordre hémorragique. Grâce à l'acide epsilon-amino-caproïque nous avons pu facilement enrayer ces complications chez le chien. Chez l'homme il n'a pas été nécessaire de recourir à ces inhibiteurs d'enzymes. Nous n'avons eu aucun cas de décès dû à ce traitement par la streptokinase. Il conviendra donc d'adapter la posologie tout au long du traitement. Au début de notre étude portant sur la streptokinase, nous nous sommes essentiellement basés sur la T.I.D. en vérifiant également les temps de coagulation, les taux de prothrombine et le thrombélastogramme. Mais nous nous sommes rendus compte que c'était là des éléments insuffisants pour pouvoir adapter la posologie et nous nous baserons dorénavant principalement sur le taux du fibrinogène et sur le taux du plasminogène.

Notre principale indication de traitement thrombolytique a été la thrombophlébite. Beaucoup d'auteurs estiment que la phlébite n'est pas une des principales indications de ce traitement, car ses risques ne justifient pas ce traitement. Pourtant, lorsque l'on considère l'importance des séquelles de malades traités par les traitements classiques, et la disparition de tout trouble avec restitution d'un réseau veineux normal, il semble vraiment que la thérapeutique thrombolytique soit de mise sur les phlébites. Elle pourra être employée en association avec une thrombectomie et il semble que l'on puisse obtenir de bons résultats soit avec la streptokinase utilisée seule, soit avec la thrombectomie associée à des injections de thromboclase.

La thrombose aiguë artérielle nous semble également une bonne indication, principalement lorsque les vaisseaux touchés sont périphériques. Mais en cas d'embolie artérielle, l'embolectomie, lorsqu'elle est pratiquée à temps, est un geste si rapide et si satisfaisant en cas d'oblitération des gros vaisseaux, qu'elle permettra un rétablissement immédiat de la circulation alors qu'avec le traitement thrombolytique les territoires intéressés auraient encore été privés de vascularisation efficace pendant plusieurs heures jusqu'à la disparition des caillots. Et encore,

cette lyse n'est-elle pas absolument certaine. L'on réservera donc en cas d'embolie artérielle le traitement thrombolytique aux contre-indications du traitement chirurgical.

· Ce mode de traitement pourra en particulier être très utile en cas d'oblitération embolique d'un petit vaisseau périphérique et lorsqu'il existait déjà des caillots secondaires s'étendant aux vaisseaux que l'on ne peut atteindre chirurgicalement

---

Vu, Strasbourg, le 3 novembre 1964.

Le Président de Thèse,
R. FONTAINE

Vu, Strasbourg, le 3 novembre 1964,

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
R. FONTAINE

Vu et permis d'imprimer :
Strasbourg, le 4 novembre 1964.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
M. BAYEN

BIBLIOGRAPHIE

ADAMIS (D.M.). — A new fibrinolytic and anticoagulant enzyme. — *Lancet, 2,* 1070, 1961.

AKOUN (G.). — Concept actuel de la pathogénie et de la physiopathologie de la maladie thromboembolique. — *Ann. Anesthes. fr., 5* (numéro spécial), 27-63, 1964.

ALEXANDRE (B.). — La fibrinolyse. Les syndromes fibrinolytiques. — *Thèse Médecine Nancy,* 1964.

ALEXANDER (B.), PECHET (L.) et KLIMAN (A.). — Proteolysis, Fibrinolysis and coagulation. Significance in Thrombolytic Therapy. — *Circulation, 26* (4), 596-611, octobre 1962.

ALKJAERSIG (N.), FLETCHER (A.P.), SHERRY (S.). — The mechanism of clot dissolution by plasmin. — *J. Clin. Invest., 38,* 1086-1095, 1959.

ALLORI (L.), ISIDORI (A.), PATRIGNANI (S.), PEREGO (M.A.). — Rapporti tra parete arteriosa ed emocoagulazione in relazione all'aterogenesi. I. Studio della attivita fibrinolytica delle pareti arteriose. — *Policlinico* (Prat.) *68,* 1725-30, 1961.

AMBRUS (C.M.). — Lysis of intravascular blood clots. Clot formation and dissolution. Basis considerations. — *New York J. Med., 62,* 3738-44, 1962.

AMBRUS (J.L.), AMBRUS (C.M.), BACK (N.), SOKAL (J.E.), COLLINS (J.L.). — Clinical and experimental studies on fibrinolytic enzyms. — *Ann. New York Acad. Sc., 68,* 97-137, 1957.

AMBRUS (J.L.), AMBRUS (C.M.), SOKAL (J.E.), MARKUS (G.), BACK (N.), STUTZMAN (L.), RAZIS (D.), ROSS (C.A.), SMITH (B.H., REKATE (A.C.), COLLINS (G.L.), KLINE (D.L.), FISHMAN (J.B.). — Clinical pharmacology of various types of fibrinolytic enzyme preparations. — *Amer. J. Cardiol, 6,* 462-75, 1960.

AMBRUS (C.M.), BACK (N.) et AMBRUS (J.L.). — On the mechanism of thrombolysis by plasmin. — *Circ. Res., 10,* 161-165, 1962.

AMBRUS (C.M.), WEINTRAUB (D.H.), DUNPHY (D.), DOWD (J.E.), PICKREN (J.W.), NISSWANDER (K.R.), AMBRUS (J.L.). — Studies on hyaline membrane disease. The fibrinolysin system in pathogenesis and therapy. — *Pediatrics, 32,* 10-24, 1963.

ANDERSON (L.), NILSSON (I.M.), OLOW (B.). — Fibrinolytic activity in man during surgery. — *Thromb. Diath. Haemorrh., 7,* 391-403, 1962.

ANDERSON (M.C.), SHIELDS (Th.W.). — An evaluation of factors which influence the incidence and extent of venous thrombosis. — *Surgery, 51,* 347-350, mars 1962.

ANDRÉ (R.). — Les hémorragies cataclysmiques par fibrinolyse en obstétrique, en chirurgie, en médecine. — *Presse Méd., 71* (32), 1615-17, 1963.

ANLYAN (W.G.), SILVER (D.), DEATON (H.L.), FORT (L.) et WEBSTER (J.L.). — Fibrinolytic agents in surgical practice. Their role as an adjunct to surgical treatment of thromboembolic disease in 37 Patients. — *Jama, 175,* 290-92, 1961.

ANLYAN (W.G.), WOODHALL (B.), STICKEL (D.), MAHALEY (M.S. Jr.). — Human fibrinolysin in the treatment of acute thromboembolic disease. — *Bull. Soc. Inter. Chir., 21,* 273-277, mai-juin 1962.

ARNAUD (R.) et GRIGUER (P.). — Traitement des états fibrinolytiques. — *Rev. Sci. Méd.,* n° 156, 73-81, fév. 1964.

ASTRUP (T.). — The activation of a proteolytic enzyme in blood by animal tissue. — *Biochem. J., 50,* 5-11, 1951.

ASTRUP (T.). — Recent developments in fibrinolysis. — Première Conférence Internationale sur les thromboses et embolies, Bâle, 1954. — Bâle, B. Schwabe and C°, 1955, p. 95-98.

ASTRUP (T.). — The biological signification of fibrinolysis. — *Lancet, 2,* 565-8, 1956.

ASTRUP (T.). — Physiology of fibrinolysis. In Thrombolytic activity and related phenomena. — Stuttgart, Schattaner, 1961, p. 47-98.

ASTRUP (T.) et MULLERTZ (S.). — The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. — *Arch. Biochem., 40,* 346, 1952.

ASTRUP (T.), STAGE (A.). — Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue. — *Nature,* London, *170,* 929, 1952.

AZNAL (J.), LOPEZ BORRASCA (A.), CALATAYUD (R.), BARATA (J.J.). — Propriedades fibrinoliticas del factor Hageman. — *Rev. Clin. Esp., 89,* 276-81, 1963.

BACK (N.), AMBRUS (J.-L.) et MINK (I.B.). — Distribution and Fate of I 131. Labeled components of the Fibrinolytic system. — *Circ. Res., 9,* 1208, 1961.

BACK (N.), AMBRUS (J.L.), SIMPSON (C.L.), SHULMAN (S.). — Study on the effect of streptokinase - activated plasmin (fibrinolysin) on clots in various stages of organization. — *J. Clin. Invest., 37,* 864-871, 1958.

BARON (M.). — Contribution à l'étude d'une médication thrombolytique (CY 58). — *Thèse Médecine Bordeaux,* 1964.

Beau (A.), Collignon (P.), Prevot (J.), Kwiatkowski (C.M.), Rebeix (M.T.), Dubail (M.). — Thrombose extensive ilio-cave au cours d'une septicémie à staphylocoques. Intérêt du traitement par les enzymes fibrinolytiques. — *Arch. franç. Pédiat., 20,* 111-116, janv. 1963.

Bel (A.). — Les fibrinolyses médicales. Leurs problèmes étiologiques et physiopathologiques. — *J. Méd. Lyon, 44,* 663-80, 1963.

Bel (A.). — Les fibrinolyses médicales (cirrhoses exceptées). — *Rev. Sci. Mél., 156,* 53-60, fév. 1964.

Beller (F.K., Goessmer (W.), Herrschlein (H.J.). — Tissue activator of the fibrinolytic system in placental tissue. — *Obstet. Gynec. (N.Y.), 20,* 117-119, jul. 1962.

Blix (S.). — The Effectiveness of activators in clot lysis with special reference to fibrinolytic therapy. A new method for determination of preformed Clot lysis. — *Acta Med. Scand., 172* (suppl. 386), 1-24, 1962.

Bloom (A.L.). — The release of thrombin from fibrin by fibrinolysin. — — *Brit. J. Haemat., 8,* 129-133, apr. 1962.

Boyles (P.W.). — Systemic reaction after intravenous fibrinolysin therapy. — *Jama, 170* (9), 1045-47, 1959.

Boyles (P.W.). — Laboratory procedures and therapy in coronary thrombosis. — *Jama, 175,* 279-83, 1961.

Bradham (R.R.), Lee (W.H.). — Dissolution effect of human fibrinolysin on preformed venous thrombi in dogs. — *Surg. Gynec. Obstet., 112,* 295-298, mar. 1961.

Bugar-Meszaros (K.), Czerceny (M.). — Data concerning fibrinolysin therapy. — *Acta Med. Acad. Sci. Hung., 18,* 335-43, 1962.

Buluck (K.), Furman (M.). — On the controling function of the kidneys in fibrinolysis. — *Experientia, 18* (3), 146-147, 1962.

Cacciola (E.), Ferranto (A.), Fischera (C.), Cristaldi (A.). — On the behavion of the spontaneous fibrinolytic and fibrinogenolytic activity of the plasma in the presence of 6 amino-caproic acid (6 A.C.A.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 37,* 1179-81, 1961.

Cahill (J.M.), Byrne (J.J.), White (R.L.). — The effect of fibrinolytic agents and anticoagulants on blood clot pulmonary emboli. — *Surg. Gynec. Obstet., 116,* 486-488, apr. 1963.

Cambier (J.). — Application thérapeutique de la fibrinolysine. — *Presse Méd., 68* (9), 319-20, 1960.

Carroll (B.J.). — Clinical observations in the treatment of phlebothrombosis with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 308-10, Aug. 1959.

Carroll (B.J.), Lomack (C.). — Phlegmatia cerulea dolens treated with fibrinolysin (human) Report of a case. — *Angiology, 13,* 315-318, Jul. 1962.

Chakraborti (R.), Birks (P.M.), Fearnley (G.R.). — Origin of blood fibrinolytic activity from veins and ist bearing on the fate of venous thrombi. — *Lancet, 1* (7294), 1288-90, 1963.

Clarke (R.L.), and Cliffton (E.E.). — The treatment of cerebrovascular thromboses and embolism with fibrinolytic agents. *Amer. J. Cardiol., 6,* 546-551, 1960.

Cliffton (E.E.). — The use of plasmin in humans. — *Ann. New York Acad. Sc., 68,* 209-229, 1957.

Cliffton (E.E.). — The use of plasmin in the treatment of intravascular thromboses. — *J. Amer. Geriat. Soc., 6,* 118-127, 1958.

Cliffton (E.E.). — Early experience with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 244-52, Aug. 1959.

Cliffton (E.E.). — Review of clinical experience with clot lysing agents. — *Amer. J. Cardiol., 6,* 476-85, 1960.

Cliffton (E.E.). — Fibrinolytic enzymes in thromboembolic disorders. — *Seminar Int., 10* (2), 2-9, 1961.

Cliffton (E.E.). — Fibrinolysin as on agent for treatment of thromboembolic accidents. — *Jama, 175,* 302-306, 1961.

Cliffton (E.E.). — Determination of fibrinolysin activity. — *Meth. Med. Res., 9,* 99-105, 1961.

Cliffton (E.E.). — Lysis of intravascular blood clots. Fibrinolysin therapy. Indication, contra indications and results. — *New Y. J. Med., 62,* 3725-38, 1962.

Cliffton (E.E.), Clarke (R.L.). — The use of fibrinolytic agents in the treatment of arterial occlusion. — *Amer. J. Surg., 103* (2), 173-79, Feb. 1962.

Cliffton (E.E.), Grossi (C.E.). — Investigations of intravenous plasmin (fibrinolysin) in humans ; physiologic and clinical effects. — *Circulation, 14,* 919, 1956.

Cliffton (E.E.), Grossi (C.E.), Cannamela (D.E.). — Lysis of thrombi produced by sodium morrhuate in the femoral vein of dogs by human plasmin (fibrinolysin). — *Ann. Surg., 139,* 52, 1954.

Coccheri (S.), Loreti (A.), Gennari (P.). — L'attivazione della fibrinolisi mediante polisaccaridi acidi. II. Prospettive terapeutiche di un nuovo polisolfo estere del pentosano. — *Clin. Ter., 25,* 103-18, 1963.

Cohen (S.I.), Warren (R.). — Fibrinolysis (concluded). — *New England J. Med., 264,* 128-34, 1961.

Copley (A.L.). — Le rôle de la fibrine et de la fibrinolyse dans l'intégrité de la paroi vasculaire. — *Hémostase, 3,* 13-35, mars 1963.

Copley (A.L.), Tsuluca (V.). — The antibrodykinin action of fibrinolysin and other studies on capillary permeability employing differents mediators and synthetic bradykinin. — *Biochem. Pharmacol., 10,* 67-85, 1962.

Courbier (R.). — Thérapeutique thrombolytique à l'aide du CY 58. — *Angiologie, 3,* 55-56, 1963.

Courbier (R.), Torresani (J.), Monties (J.R.). — Utilisation de la fibrinolysine dans les thromboses vasculaires (à propos de seize cas). — *Marseille Chir.,* 390-95, 1960.

Courbier (R.), Torresani (J.), Monties (J.R.), Henry (E.). — Le traitement des thromboses vasculaires par la fibrinolysine (Résultats des 38 premiers cas). — *Presse Méd., 70,* 2207-8, 1962.

Courbier (R.), Torresani (J.), Mondies (J.R.), Henry (E.). — Possibilités et limites actuelles du traitement des thromboses vasculaires par le CY 58. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 201-204, 1964.

Courbier (R.), Torresani (J.), Monties (J.R.), Patrice (Y.), Figarella (J.), Garabedian (B.). — Traitement de l'embolie pulmonaire par la fibrinolysine. Recherches expérimentales. — *Ann. Chir., 16* (3-4), 231-38, 1962.

Courbier (R.), Torresani (J.), Monties (J.R.)., Patrice (Y), Figarella (J.), Garabedian (B.), Henry (E.). — Le traitement des oblitérations artérielles aiguës par la fibrinolysine. — *Ann. Chir., 17* (5-6), 331-338, 1963.

Courbier (R.), Torresani (J.), Monties (J.R.)., Patrice (Y), Figarella (J.), Henry (E.). — La fibrinolysine dans les oblitérations artérielles aiguës. Premiers résultats cliniques et expérimentaux. — *Marseille Chir., 15,* 55-58, janv.-fév. 1963.

Crolle (G.), Marx (R.), — Ricerche di metodologia sul controlo della terapia fibrinolitica con streptochinasi. — *Rass. Fisiopath. Clin. Ter., 34* (1), 17-45, Gen. 1962.

Cuny (A.), Kieny (R.) et Fontaine (R.). — Le résultat dans le traitement des thromboses vasculaires par un nouvel agent thrombolytique. — *Ann. Anesth. Fr.,* n° spécial Maladie thrombo-embolique, 233-235, 15 déc. 1963.

Dalstrom (H.). — L'évolution des traitements des affections thrombo-emboliques par la streptokinase. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 205-206, 1964.

Dallavalle (L.), Ponari (O.). — La Terapia trombolitica. Recenti progressi e prospettive. — *Clin. Ter., 22,* 779-94, 1962.

Deaton (H.L.), Anlyan (W.G.). — Fibrinolytic therapy in the presence of vascular protheses. — *Surg. Forum, 13,* 227-229, 1962.

Deaton (H.L.), Anlyan (W.G.), Silver (D.), Webster (J.). — Thrombosis prevention and treatment. — *Surgery, 49,* 130-42, 1961.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Mecanismes et aspects cliniques de l'« accident fibrinolytique » en chirurgie. — *Acta Chir. Belg.,* suppl. 1, 29-33, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Diagnostic biologique de l'« accident fibrinolytique » en chirurgie. — *Acta. Chir. Belg.,* suppl. 1, 34-39, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Prévention et traitement des fibrinolyses en chirurgie. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 40-45, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Fibrinolyse et chirurgie générale. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 46-49, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Fibrinolyse et chirurgie des cirrhoses (anastomoses porto-caves). — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 50-53, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Fibrinolyse et chirurgie thoracique pulmonaire. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 54-61, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (L.). — Fibrinolyse et chirurgie cardiaque. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 62-73, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Fibrinolyse et chirurgie urologique. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 74-77, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Fibrinolyse et transfusions. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 78-82, 1963.

De Geeter (L.), Dumont (A.). — Hémorragies obstétricales par fibrinolyse ou coagulation intra-vasculaire. — *Acta Chir. Belg.*, suppl. 1, 83-89, 1963.

Dessertenne (F.), Cerf (F.). — La fibrinolysine. — *Revue Méd., 1,* 291, juin-juil. 1960.

Detrie (Ph.). — Essai de traitement des thromboses vasculaires. — *Angéiologie, 3,* 58-59, avr.-mai 1963.

Deutsch (E.), Fischer (M.), Stacher (A.). — Zur praktischen Durchführung der Fibrinolysetherapie mit Enzympräparaten. — *Folia. Haemat., 6,* 310-17, oct. 1961.

De Vreker (R.A.). — Paramètres biochimiques et succès en thérapie thrombolytique. — *Ann. Anesth. fr., 5* (n° spécial), 117-18, 1964.

Dewar (H.A.). — Current therapeutics 183. Thrombolytic and fibrinolytic agents. — *Practitioner, 190,* 403-11, mars 1963.

Dewar (H.A.), Stephenson (D.), Horler (A.R.), Cassels-Smith (A.J.), Ellis (P.A.). — Fibrinolytic therapy of coronary thrombosis. Controlled trial of 75 cases. — *Brit. Med. J., 1* (5335), 915-20, 1963.

Doleschel (W.), Auerswald (W.). — On the behaviour of a human serum proactivator reacting with streptokinase during artificial activation of the fibrinolytic system. — *Thromb. Diath. Haemorrh., 6,* 498-503, 1961.

Doleschel (W.), Auerswald (W.), Von Lutzow (A.). — On the inhibiting effect of epsilon amino-caproic acid upon the fibrinolytic system during « spontaneous activation ». — *Thromb. Diath. Haemorrh., 8,* 101-11, 1962.

Donaldson (V.H.). — Effect of plasmin in vitro on clotting factors in plasma. — *J. Lab. Clin. Med., 56,* 644-651, oct. 1960.

Douglas (A.S.) and McNicol (G.P.). — Thrombolytic therapy. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 228-232, 1964.

Drance (S.M.). — An ophtalmologist's approach to fibrinolysis. — *Angiology, 12,* 149, 1961.

Dudock de Wit (C.). — The role of plasminogen in fibrinolysis. — *Vox Sang., 7* (5), 526-38, 1962.

Eisen (V.). — Fibrinolysis and formation of biologically active polypeptides. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 205-209, 1964.

Eisenbrey (A.B.), Field (E.M.), Knighton (R.S.). — Combined use of fibrinolysin and endarterectomy. Results in stenosis with recent carotid artery thrombosis. — *Jama, 178,* 65-67, 1961.

Engler (H.S.), Christopher (P.), Moretz (W.H.). — The use of fibrinolysin in the prevention of thrombus formation in small artery anastomoses. — *Angiology, 10,* 259-62, Aug. 1959.

Engler (H.), Headley (W.), Clough (L.R.), Moretz (W.H.). — The effect of fibrinolysin on the incidence of thrombosis in small-artery suturing. — *Angiology, 12,* 152, 1961.

Evans (J.A.), Smedal (M.I.). — Clinical experiences with fibrinolysin therapy. — *Angiology, 10,* 311-18, Aug. 1959.

Fantl (P.). — Plasminogen activity of plasma and serum. — *Science, 135,* 787-88, 1962.

Fantl (P.). — Experimental fibrinolysis. — *Aust. Ann. Med., 12,* 135-38, May 1963.

Faurel (J.), Gratadour (C.). — Notre expérience sur l'utilité du CY 58 en chirurgie vasculaire. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 193-195, 1964.

Fearnley (G.R.). — Physiology and pharmacology of fibrinolysis. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 185-188, 1964.

Fillmor (A.J.). — The use of fibrinolysin in nonhospitalized patients. — *Angiology, 12,* 174, 1961.

Flandrin (G.). — Physio-pathologie de la fibrinolyse. — *Rev. Sci. Méd.,* Paris (n° 156), 16-25, fév. 1964.

Fletcher (A.P.). — Le rôle des enzymes fibrinolytiques dans le traitement des maladies thrombo-emboliques. — VII[e] Cong. Int. Théer., Genève, 1961.

Fletcher (A.P.), Akkjaersig (N.), Sherry (S.). — The maintenance of a susained thrombolytic state in man. I. Induction and effects. — *J. Clin. Invest., 38,* 1096, 1959.

Fletcher (A.P.), Akkjaersig (N.). Sherry (S.). — Fibrinolytic mechanisms and the developpment of thrombolytic therapy. — *Amer. J. Med., 33,* 738-52, nov. 1962.

Flute (P.T.). — The assessment of fibrinolytic activity in the blood. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 195-199, 1964.

FONTAINE (L.), CHABERT (J.), MOYROUD (C.). — La fibrinolyse au laboratoire de recherches. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 95-108, 1964.

FONTAINE (R.), KIENY (R.), CUNY (A.). — A propos du traitement par la fibrinolysine. Indications et résultats. — *Rev. Prat., 14* (13), 1756, 1964.

FREIMAN (A.H.), BANG (N.U.), GROSSI (C.E.), CLIFFTON (E.E.). — Factors affecting the formation and dissolution of experimental thrombi. — *Amer. J. Cardiol.,* (6), 426-431, 1960.

FREIMANN (A.H.), CLIFFTON (E.E.). — The effect of fibrinogen concentration on susceptibility of clots to in vitro clot lysis with plasmin. — *Thromb. Diath. Hoemorrh., 2,* 269-78, 1958.

GAJEWSKI (J.). — Effect of the ingestion of various fats an the fibrinolytic activity in normal subjects and patients with coronary heart disease. — *J. Atheroscler Res., 1,* 222, 1961.

GANS (H.), KRIVIT (W.). — Problems in hemostasis during open heart surgery. Epsilon-amino-caproic acid as an inhibitor of plasminogen activator activity. — *Ann. Surg., 155,* 268-76, fév. 1962.

GANS (H.), LILLEHEI (C.W.), KRIVIT (W.). — Problems in hemostasis during openheart surgery. I. On the release of plasminogen activator. — *Ann. Surg., 154,* 915-24, déc. 1961.

GREUER (W.), HESS (E.), WESEMANN (I.). — Die Proteinasen des Blutes. II. Zur Herkunft der proteolytischen Proenzyme. — *Arzneimittelforschung, 12,* 497-98, mai 1962.

GROSS (R.), HARTE (W.), KLOSS (G.), RAHN (B.). — Thrombolyse durch Infusionen hochgereinigter Streptokinase. — *Dtsch. med. Wschr., 85,* 2129-41, 1960.

GROSS (R.), HOLEMANS (R.). — Differenzierung des Einflusses der Blutplâttchen auf die Fibrinolyse. — *Klin. Wschr., 38,* 999, 1960.

GROSS (R.), KLOSS (G.), MULLER (K.H.). — Ergenisse der Behandlung thrombo-embolischer Erkrankungen mit Streptokinase. — 7e Congrès Internat. Thérap., Genève, 1961. — Genève, Editions Médecine et Hygiène 1962, p. 235-243.

GROSS (R.), LECHLER (E.). — Weitere Untersuchungen über den Plâttchen. Proaktivator der Fibrinolyse. — *Klin. Wschr., 40,* 818-23, 1962.

GROSSI (C.E.), CLIFFTON (E.E.), CANNAMELA (D.A.). — The lysis of intravascular thrombi in rabbits with human plasmin (fibrinolysin). — *Blood, 9,* 310-320, 1954.

HANSEN (P.), JORGENSEN (M.), KJELGAARD (N.O.), PLOUG (J.). — Urokinase. An activator of plasminogen from human urine. Experiences with intravenous application on twenty-two patients. — *Angiology, 12* (8), 367,1961.

HARDAWAY (R.M.), JOHNSON (D.G.). — Influence of fibrinolysin on shock. — *Jama, 183* (7), 597-99, 1963.

HARLOE (J.P.). — The treatment of some problem cases of thromboembolic disease with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 283-91, 1959.

HENNETIER (G.). — La fibrinolyse en chirurgie. — *Rev. Sci. Méd.* (Paris), n° 156, 27-34, fév. 1964.

HENRY (R.L.). — Methods for producing experimental thromboses. — *Angiology, 13* (12), 554-577, déc. 1962.

HENRY (Ed.), COURBIER (R.). — Le traitement des thromboses par la fibrinolysine (CY 58). — *Phlébologie, 16* (2), 167-169, 1963.

HOLEMANS (R.). — Enhancing the fibrinolytic activity of the blood by vasoactive drugs. — *Med. Exp.* (Basel), *9,* 5-12, 1963.

HOPKINS (T.R.), MEITES (J.). — Effect of epsilon-amino-caproic acid on prolactin-inactivating and fibrinolytic activities of streptokinase activeted plasminogen. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 112,* 830-32, apr. 1963.

HOWELL (M.). — Effects of plasma-lipids on fibrinolysis. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 200-204, 1964.

HUPE (K.), MULLER (K.H.), HERFARTH (Ch.). — Histologische Befunde bei der Thrombolyse arterieller Emboli durch Streptokinase. — *Langenbecks Arch. klin. Chir., 303,* 476-485, 1963.

IKKALA. — Preliminary studies in thrombolytic treatment. — *Ann. Med. Intern. Fenn., 51,* 236-47, 1962.

INNERFIELD (I.), FELIX (G.), ROMANO (N.). — Studies with an orally active fibrinolytic agent. — *Curr. Ther. Res., 4,* 427-36, sept. 1962.

JAMAIN (B.), LEROUX (M.E.). — A propos des hémorragies fibrinolytiques obstétricales. — *Entretiens de Bichat, Chirurgie,* Paris, 229-32, 1963.

JOHNSON (A.J.), FLETCHER (A.P.), MAC CARTY (W.R.), TILLET (W.S.). — Effects in patients of intravenous infusion of purified streptokinase preparations. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 94,* 254-58, 1957.

JOHNSON (A.J.), FLETCHER iA.P.), MAC CARTY (W.R.), TILLET (W.S.). — Intravascular use of streptokinase. — *Ann. New York Acad. Sc., 68,* 201-208, 1957.

JOHNSON (A.J.), MAC CARTY (W.R.). — Streptokinase as a thrombolytic agent. — *Amer. J. Cardiol., 6,* 487, 1960.

JOSSO (F.). — Etude de la streptokinase purifiée chez l'animal. — *Angéiologie, 15* (3), 13-15, 1963.

JURGENS (J.). — Die klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgânge. — *Deutsch. Med. Wschr., 84,* 2285-89, 1959.

KATZ (L.N.). — The use of fibrinolytic agents : Present status in the treatment of cardiovascular disease. — *Calif. Med., 98,* 204-206, apr. 1963.

KAULLA (K.N. von). — On the mechanism of thrombolysis. — *Thrombolytic activity and Related Phenomena,* 171-216 sept. 18-21, 1960.

KLINE (D.L.). — The purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). — *J. Biol. Chem., 204,* 949-955, 1953.

KLINE (D.L.), FISHMAN (J.B.). — Plasmin : the humoral protease. — *Ann. New York Acad. Sc., 68,* 25-37, 1957.

KNOTH (W.). — Zur Fibrinolysin - Streptokinase - Behandlung von Thrombophlebitiden, Thrombosen und Thromboembolien. — *Z. Haut Geschlechtskr., 32,* 305-10, 1962.

KOLLER (F.). — Fibrinolyse. — *Schweiz. Med. Wschr., 90,* 1233-38, 1960.

KOLLER (F.). — The development of our knowledge of fibrinolysis. — *Amer. J. Cardiol., 6* (2), 367, 1960.

KRYLE (L.), ARNOLDI (Ch.), KUPPERMAN (H.S.). — The therapeutic effectiveness of trypsin in the treatment of thrombophlebitis. — *Ann. New York Acad., Sc., 68,* 178-84, 1957.

KUNZER (W.), HABERHAUSEN (D.). — Zur fibrinolytischen Activitât von Erythrocyten das Menschen und bestimmter Tiere. — *Klin. Wschr., 41* (16), 831-34, 1963.

KUNZER (W.), KRAUSE (E.). — Zur Fibrinogenolyse in Nabelvenen und Erwachsenenblut. — *Klin. Wschr., 41* (22), 1085-1087, 1963.

LACK (Charles H.). — Proteolytic activity and connective tissue. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 17-22, 1964.

LAMBERT (P.H.), SALMON (J.). — Complément et fibrinolyse. — *CR Soc. Biol.,* Paris, *156,* 1948-51, 1962.

LEFEBRE (P.), SALMON (J.). — Influence de la plasmine et de la streptokinase sur la métachromasie du cartilage et sur celle du tissu conjonctif de la crête de coq. — *C.R. Soc. Biol., 156,* 1352-55, 1962.

LÉGER (L.), LANDE (M.), FOURNET (R.). — Prévention et traitement par l'acide epsilon-amino-caproïque des syndromes fibrinolytiques en chirurgie. — *Presse Méd., 71* (19), 969-972, 1963.

LENÈGRE (J.), BINET (J.P.), HAMBURGER (J.), PEQUEGNOT (H.). — Traitement de l'embolie pulmonaire récente. — *Presse Méd., 70* (47), 2215-17, 1962.

LASSNER (J.). — La fibrinolyse en urologie. — *Rev. Sci. Méd.* (Paris), n° 156, 35-42, fév. 1964.

LEWIS (J.H.), WILSON (J.H.), MERCHANT (W.R.). — A streptokinase cofactor in human platelets. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109,* 248-50, feb. 1962.

LOMBARDI (V.). — Influenza della parete arteriosa sulla coagulazione e sulla attivit fibrinolitica del sangue. (Studio condotto in vitro con pareti di arco aortico, di coronarie e di arterie cerebrali.) — *G. Geront, 10,* 1015-30, oct. 1962.

LOOMIS (E.C.), GEORGE (C. Jr.), BYDER (A.). — Fibrinolysin : nomenclatures unit, assay, preparations and properties. — *Arch. Biochem., 12,* 1, 1947.

MacFarlane (R.G.). — The development of ideas on fibrinolysis. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 173-18, 1964.

MacFarlane (R.G.), Biggs (R.). — Observations on fibrinolysis ; spontaneous activity associated with surgical operations, trauma and shock. — *Lancet, 2,* 862-64, 1946.

Mackay (Margaret). — Fractionation and standardization of plasma fibrinolytic components. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 189-94, 1964.

McNicol (G.P.) et Douglas (A.S.). — Epsilon-amino-caproic acid and other inhibitors of fibrinolysis. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 233-39, 1964.

McNicol (G.P.), Douglas (A.S.), Bavley (C.). — Experience with streptokinase infusions. — *Lancet, 2,* 1297-1302, 1962.

Marchal (G.). — Mise au point sur les traitements thrombolytiques actuels. Principes et indications de la thrombolyse thérapeutique. — *Angéiologie, 3,* 5-11, 1963.

Marchal (G.). — Possibilités actuelles des traitements thrombolytiques. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 183-84, 1964.

Marchal (G.), Samama (M.), Leroux (M.E.). — Les agents actuels de la thérapeutique antifibrinolytique. — *Sem. Hôp. Paris, 38,* 1895-91, 1962.

Marchal (G.), Soulié (P.), Abastado (M.), Bilski-Pasquier (G.), Goglin (G.), Castel (A.), Prost (R.J.), Samama (M.). — Résultats actuels de l'utilisation de la streptokinase purifiée (à propos de 19 cas). — *Angéiologie, 15* (3), 17-21, 1963.

Marggraf (W.). — Die Bluttraumatisierung bei Operationen mit der Herz-Lungen-Marchine. Untersuchungen zur Frage auftretender Fibrinolysevorgânge. — *Langenbeck Arch. Klin. Chir., 928,* 831-35, 1961.

Mazel (M.S.), Bolton (H.E.), Stern (J.R.), Riera (R.), Cabral (H.). — Coronary arterial and other intravascular thromboses treated with fibrinolysin. Experimental and clinical results. — *Angiology, 14,* ff-pl, feb. 1963.

Maxwell (R.E.), Lewandowky (V.). — Modified fibrinolytic technique for analysis of the plasmin system. — *Annal. Biochem., 4,* 407-412, 1962.

Meneghini (P.). — Le traitement fibrinolytique des thromboses et des embolies. — Première Conférence Internationale sur les thromboses et embolies, Bâle, 1954. — *Bâle, Schwalbe and C°,* 1955, p. 873-882.

Meneghini (P.). — The development of thrombolytic activity. — In Thrombolytic activity and related phenomena. — *Stuttgart, Schattaner,* 1961, p. 217-250.

Moser (K.M.). — Thrombolysis with fibrinolysin (plasmin) - new therapeutic approach to thromboembolism. — *Jama, 167,* 1695, 1958.

Moser (K.M.). — Intravenous administration of fibrinolysin : its systemic toxicity and effect upon components of the coagulation mechanism. — *Angiology, 10,* 253-58, aug. 1959.

Moser (K.M.). — Clinical observations in thromboembolic disease treated with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 319-31, aug. 1959.

Moser (K.M.), Hajjar (G.C.). — The combined use of fibrinolytic and anticoagulant agents. — *Amer. J. Cardiol, 6,* 496-502, 1960.

Moser (K.M.), Hajjar (G.C.), Sulavik (S.B.). — Fibrinolytic therapy in acute deep thrombophlebitis. — *Angiology, 12,* 195, 1961.

Muller (K.H.). — Erste Erfahrungen mit hochgereinigter Streptokinase zur Thrombolyse in der Chirurgie. — *Bruns'Beitr. Klin. Chir., 202,* 340-49, 1961.

Muller (K.H.). — Erhôht die thrombolytische Therapie mit Streptokinase, die Blutungsgefahr nach operativen Eingriffen ? — *Langenbeck A. Klin. Chir., 300* (5), 570-75, 1962.

Muller (K.H.), Herfarth (C.), Hupe (K). — Für und wider einer Antikoagulatien behandlung nach Embolektomie mit besonderer Berücksichtigung der Thrombolyse durch Streptokinase. — *Langenbeck Arch. Klin. Chir., 300* (3), 271-279, 1962.

Mullertz (S.). — Components interacting in the formation of plasminogen activator in human blood. — Première Conférence Internationale sur les thromboses et embolies, Bâle, 1954. — *Bâle, Schwabe and C°,* 1955, p. 75-78.

Mullertz (S.). — A plasminogen activator in spontaneously active human blood. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 82,* 291, 1953.

Nillsson (M.), Olow (B.). — Fibrinolysis induced by streptokinase in man. — *Acta Chir. Scand., 123,* 247-266, apr. 1962.

Nilson (I.M.), Olow (B.). — Determination of fibrinogen and fibrinogenolytic activity. — *Thromb. Diath. Hœmonh., 8* (3-4), 297-310, 1962.

Norman (P.S.). — Some aspects of the chemistry of plasmin and its inhibitors. — *Amer. J. Cardiol.,* 390-97, 1960.

Norman (P.S.). — The relation of inhibitors of fibrinolysis to thrombolytic therapy. — *Amer. Pract., 13* (8), 515-20, aug. 1962.

Oliveras (F.E.), Garcia Reyes (L.F.), Raffucci (F.L.), Perez (V.). — Fibrinolysin in the treatment of thrombosed arterial prosthetic grafts. Experimental Study. — *Am. J. Surg., 105* (6), 779-780, 1963.

Olow (B.), Nilsson (I.M.). — Fibrinolysis in duced by streptokinase in man. II. Hurther studies with large doses of streptokinase alone and streptokinase combined with epsilon-amino-caproic acid. — *Acta Chir. Scand., 125,* 593-611, jun. 1963.

Ouchi (H.), Warren (R.). — Detection of intravascular thrombi by means of I 131 labeled plasmin. — *Surgery, 51* (1), 42-49, 1962.

Parsons (B.). — Activation of endogenous fibrinolysin in humans by buccal administration of nicotinic acid. — *Circulation, 26* (4 part 2), 665-66, 1962.

Perego (M.A.), Isidori (A.), Allori (L.). — Il meccanismo fibrinolitico della parete arteriosa. — *Policlinico (Prat.), 69,* 1517-21, 1962.

Perrault (M.). — Traitement des fibrinolyses aiguës. — *Rev. Prat., 12* (33), 3490-3492, 1962.

Rabiner (S.F.). — Evaluation of therapy with fibrinolytic agents. — *Med. Clin. N. Amer., 47,* 241-48, janv. 1963.

Ravina (A.). — La thrombolyse thérapeutique par emploi de streptokinase purifiée. — *Press. Méd., 72* (23), 1357-58, 1964.

Ravina (J.H.). — Les hémorragies obstétricales par trouble de la coagulation. — *Press. Méd., 70* (51), 2443-45, 1962.

Reid (W.M.), Fitzpatrick (H.F.), Zintel (H.A.). — Use of fibrinolysin (thrombolysin) in isolated limb perfusion to dissolve arterial thrombi. — *Arch. Surg., 84,* 34-40, janv. 1962. Résumé dans *J. Chir.* Paris, *85* (1), 106, 1963.

Richard (C.A.), Haegel (A.). — Action du CY 58 dans un cas d'infarctus veineux mésentérique étendu. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 185-187, 1964.

Richter (I.H.), Cliffton (E.E.), Epstein (S.), Musacchio (F.), Nassar (A.), Favazza (A.G.), Katabi (G.). — Thrombolysin therapy in myocardial infarction. — *Amer. J. Cardiol., 9,* 82-85, janv. 1962.

Richter (I.H.), Cliffton (E.E.), Epstein (S.), Musacchio (F.), Nassar (A.), Favazza (A.G.), Katabi (G.), Derosas (A.M.), Prado (H.). — Fibrinolysin therapy in thromboembolic diseases. — *New York J. Med., 62,* 3746-50, 1962.

Roberts (B.), Thompson (S.). — Clinical experiences with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 302-307, aug. 1959.

Ronwin (E.). — Properties of human plasmin. — *Sanad. J. Biochem. Physiol., 40,* 49-55, janv. 1962.

Ronwin (E.). — The active center of human plasmin. — *Canad. J. Biochem. Physiol., 40,* 57-64, janv. 1962.

Roschlau (W.H.E.), Painter (R.H.). — Human fibrinolysin with and without urokinase : Its effects on experimental arterial thrombi in dogs. — *Canad. J. Biochem. Physiol., 40,* 1819-38, 1962.

Rosolleck (H.). — Plasmin (Fibrinolysin) Infusionen. — *Med. Welt., 41,* 2114-2118, 1961.

Rossi Ferrini (P.L.), Neri Serneri (G.G.), Matassi (L.). — Studio del sistema fibrinolitico della parete arteriosa. — *G. Geront., 11,* 91-96, feb. 1963.

Rousselot (M.), Grossi (C.E.), Panke (W.F.). — Altérations des facteurs de coagulation et fibrinolyse chez les cirrhotiques au cours des anastomoses porto-caves. — *Presse Méd., 70* (43), 1975-1978, 1962.

Rousselot (M.), Cazes (B.), Grossi C.E.). — L'inactivation par le foie des enzymes fibrinolytiques. — *Presse Méd., 71* (55), 2677-80, 1963.

Ruegsegger (P.), Nydick (I.), Abarguez (R.), Reichel (F.), Cliffton (E.E.), La Due (J.-S.). — Effect of fibrinolytic (plasmin) therapy on the physio-pathology of myocardial infarction. — *Amer. J. Cardiol., 6,* 519-24, 1960.

Sabiston (D.L.), Marshall (R.), Dunnill (M.S.), Allison (P.R.). — Experimental pulmonary embolism : description of a method utilizing large venous thrombi. — *Surgery, 52,* 9-14, jul. 1962.

Salmon (J.). — Fibrinolyse. — *Rev. Méd. Liège, 17,* 521-26, 1962.

Salmon (J.). — La place des médications fibrinolytiques dans les traitements des affections vasculaires. — *Rev. Méd. Liège, 18,* 316-317, 1963.

Salmon (J.). — Système fibrinolytique. — *Acta Chir. Belg.,* suppl. 1, 9-16, 1963.

Salmon (J.). — Méthodes de mesure de l'activité fibrinolytique. — *Acta Chir. Belg.,* suppl. 1, 17-21, 1963.

Salmon (J.). — Physiopathologie de la fibrinolyse. — *Acta Chir. Belg.,* suppl. 1, 22-28, 1963.

Salmon (J.). — Application de la fibrinolyse à la thérapeutique. — *Acta Chir. Belg.,* suppl. 1, 106-22, 1963.

Salmon (J.). — Fibrinolyse et pathologie vasculaire. — *Thèse d'agrégation,* Liège, 1964.

Salmon (J.), Lambert (P.H.). — Résultats du traitement fibrinolytique dans cinquante cas d'occlusion artérielle aiguë. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 207-208, 1964.

Salmon (J.), Lambert (P.H.), Delvigne (J.). — Traitement fibrinolytique. *Angéiologie, 5* (3), 47-54, 1963.

Salmon (J.), Lambert (P.H.), Delvigne (J.). — Traitement fibrinolytique. Ses indications, sa surveillance, ses résultats. — *Acta Cardiol., 18,* 254-72, 1963.

Samama (M.), Abastado (M.), Prost (R.J.), Goglin (G.), Castel (A.), Bilski-Pasquier (G.), Soulié (P.), Marchal (G.). — Surveillance biologique du traitement thrombolytique. — *Angéiologie, 15* (3), 25-35, 1963.

Samama (M.), Casubolo. — La fibrinolyse au cours des cirrhoses et son traitement. — *Rev. Sci. Méd.,* Paris (n° 156), 61-72, fév. 1964.

Sandberg (H.), Rezai (M.), Bangayan (T.T.), Bellet (S.), Feinberg (L.J.), Hunter (S.). — Organ distribution of fibrinolytic activity in man. — *J. Lab. Clin. Med., 16,* 592-603, apr. 1963.

Sandy (J.T.), Perrett (T.S.). — Fibrinolysin therapy of thrombophlebitis and pulmonary embolism. A double blind study. — *Canad. Med. Ass. J., 88,* 1139-46, 1963.

SCHMITT (H.W.). — Zum Mechanismus der Fibrinolyse durch Streptokinase. — *Klin. Wschr., 41* (24), 1200-03, 1963.

SCHMUTZLER (R.). — Thrombolytic therapy. — *Brit. Med. J., 1* (5344), 1492-94, 1963.

SHARP (A.A.). — Pathological fibrinolysis. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 240-45, 1964.

SHAW (D.A.), MACMAUGTON (D.). — Relationship between blood fibrinolytic activity and body fatness. — *Lancet, 1,* 352-54, 1963.

SHEFFER (A.L.), ISRAEL (H.L.). — The treatment of pulmonary embolism with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 292-298, aug. 1959.

SHEFFER (A.L.), LISKER (S.) and NEMIR (P. Jr.). — Fibrinolysin therapy of thromboembolism : Three Years experience. — *Angiology, 12,* 165, 1961.

SHERRY (S.). — The fibrinolytic activity of streptokinase activated human plasmin. — *J. Clin. Invest. 33,* 1054-63, 1954.

SHERRY (S.). — Thrombolytic therapy. — *Southern Med. J., 54,* 1287-92, nov. 1961.

SHERRY (S.), ALKJAERSIG (N.). — Biochemical, experimental and clinical studies of proteolytic enzymes with particular reference to the fibrinolytic enzyme of human plasma. — *Ann. New York Acad., 68,* 52-66, 1957.

SHERRY (S.), FLETCHER (A.P.), ALKJAERSIG (N.). — Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man. — *Physiol. Rev., 39,* 343-382, 1959.

SHERRY (D.), TITCHENER (A.), GOTTESMAN (L.), WASSERMAN (P.), TROLL (W.). — The enzymatic dissolution of experimental arterial thrombi in the dog by trypsin, chymotrypsin and plasminogen activators. — *J. Clin. Invest., 33,* 1303-1313, 1954.

SIMON (E.), ROUX (C.), ROBERT (C.), CHEYNEL (J.). — Essai de traitement des accidents emboliques par la thromboclase. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n^{e} spécial), 197-199, 1964.

SOULIER (J.P.), BERNARD (J.), BOUSSER (J.), DREYFUS (B.), HAMBURGER (J.), PEQUIGNOT (H.). — Indications et maniement des inhibiteurs d'enzymes fibrinolytiques. — *Press. Méd., 72* (3), 167-69, 1964.

STAFFORD (J.L.). — Fibrinolysis and intrinsic haemostasis. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 179-84, 1964.

STAMM (H.). — Einführung on das Problem der therapeutischen Fibrinolyse. — *Deutsch. Med. Wschr., 87,* 2328-33, 1962.

STEICHELE (D.F.), HERSCHLEIN (H.J.). — Proaktivator und Antiplasmingehalt des Thrombozyten des Menschen und verschiedener Versuchstiere. — *Med. Welt., 36,* 1855-57, 1961.

STEWART (Ch.F.). — Two cases of massive edema of the leg treated with fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 299-301, aug. 1959.

Stickel (D.L.), Weaver (W.T.), Mahaley (M.S. Jr.), Anlyam (W.W.). — Perfusion with fibrinolysin in experimental iliofemoral thrombo-embolism. — *J. Surg. Res., 3,* 36-38, janv. 1963.

Storm (O.), Larsen (V.), Mogensen (B.). — Plasmin therapy combined with anticoagulants in severe thrombo-embolic conditions. Preliminary report. — *Acta Chir. Scand.,* suppl. 283, 315,21, 1961.

Sureau (Cl.), Cannon (M.). — La fibrinolyse en obstétrique et en gynécologie. — *Rev. Sci. Méd. Paris,* (n° 156), 43-52, fév. 1964.

Sussman (B.J.), Fitch (Th.S.P.). — Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion ; the role of angiography. — *Angiology, 10,* 268-282, aug. 1959.

Sussmann (B.J.), Fitch (Th. S.P.). — Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. — *Jama, 167,* 1705-09, 1958. - *Angiology, 12,* 169, 1961.

Tagnon. — Activité fibrinolytique en pathologie humaine. — 17e Congrès belge de chirurgie, Bruxelles, 16 juin 1962.

Taylor (F.B.), Singleton (J.), Bickford (A.F.). — In vivo activation of the fibrinolytic enzyme system of dogs. — *J. Appl. Physiol., 18,* 334-36, mars 1963.

Thouverez (J.P.), Belleville (J.). — La fibrinolyse. Etude physiologique et biologique. — *Rev. Sci. Méd. Paris,* (n° 156), 5-15, fév. 1964.

Tillet (W.S.), Johnson (A.J.), McCarty (W.R.). — The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. — *J. Clin. Invest., 34,* 169-185, 1955.

Todd (A.S.). — Localization of fibrinolytic activity in tissues. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 210-12, 1964.

Tsapogas (M.J.), Flute (P.T.). — Experimental thrombolysis with streptokinase and urokinase. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 223-227, 1964.

Tsapogas (M.J.), Flute (P.T.), Cotton (L.T.) and Milroy (S.D.). — Lysis of experimental thrombi by streptokinase. — *J. Surg., 50* (221), 234-37, 1962.

Vairel (E.G.). — A propos des médications thrombolytiques. — *Angéiologie, 15* (3), 43-45, 1963.

Vairel (E.G.). — La fibrinolyse en chirurgie. — *Presse Méd., 71* (50), 2392-95, 1963.

Vairel (E.G.). — A propos de l'activation et de l'inhibition de la fibrinolyse. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 65-73, 1964.

Vairel (E.), Lande (M.), Léger (L.). — Acide epsilon-amino-caproïque et fibrinolyse. — *Presse Méd. 72* (16), 945-46, 1964.

Van de Casteele (J.), Soots (G.). — Observations cliniques de thrombolyse effective par l'emploi de CY 58. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 189-191, 1964.

Vaux Saint Cyr (Ch. de). — Recherches sur les activités enzymatiques de la plasmine et de la streptokinase. — *Biol. Méd., 7* (6), 611-630, 1963.

Vergoz (D.). — Fibrinolyses. — *Rev. Prat., 12,* 1705-16, 1962.

Vermylen (J.). — L'activation chimio-thérapeutique de la fibrinolyse. — *Ann. Anesth. Fr., 5* (n° spécial), 215, 1964.

Verstraete (M.), Amery (A.). — Possibilité actuelle du traitement thrombolytique. — *Bruxelles Méd., 48,* 1437-1455, 1962.

Verstraete (M.), Amery (A.). — Expériences cliniques avec la streptokinase comme agent thrombolytique. — *Angéiologie, 15* (3), 37-41, 1963.

Verstraete (M.), Amery (A.), Vermylen (J.), Vermylen (C.), De Vreker (R.). — Practical method for thrombolytic therapy with streptokinase. — *Brit. Med. J.,* 675-76, 14 Mar. 1964.

Villavicencio (J.L.), Warren (R.). — The use of plasmin for the intraoperative lysis of clots occuring during experimental arterial surgery. — *Surg. Forum, 9,* 123, 1958.

Villavicencio (J.L.), Warren (R.). — Experience with the use of human fibrinolysin. — *Angiology, 10,* 263-67, aug. 1959.

Warren (B.A.). — Fibrinolytic activity of vascular endothelium. — *Brit. Med. Bull., 20* (3), 213-216, 1964.

Weiner (M.). — Clot retraction and fibrinolysis. — *Clin. Chem., 9,* 182-187, apr. 1963.

Welborn (J.K.), Brenham (M.J.), Hathavay (J.C.). — Acute fatal fibrinolysis with gastric carcinoma. — *Amer. J. Surg., 108* (3), 144-48, 1964.

Wessler (S.), Connelly (M.Th.). — Studies in intravascular coagulation. Coagulation changes in isolated venous segments. — *J. Clin. Invest., 31,* 1011-1014, 1952.

Wessler (S.), Ward (K.), Ho (C.). — Studies in intravascular coagulation. The pathogenesis of serum induced venous thrombosis. — *J. Clin. Invest., 34,* 647-651, 1955.

Whitmann (N.L.), Shohl (T.), Barker (W.F.). — Prevention of arterial thrombosis following experimental endarterectomy with plasmin (fibrinolysin). — *Ann. Surg., 153,* 533, 1961.

Williams (R.D.), Carey (L.C.). — Studies in the production of « standard » venous thrombosis. — *Ann. Surg., 149,* 381-87, 1959.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 13

RAPPEL DES NOTIONS DE FIBRINOLYSE ET DE THROMBOLYSE

Chapitre I. — Historique de la fibrinolyse 17

Chapitre II. — Physiologie de la fibrinolyse 18

Chapitre III. — Physiopathologie et pathologie 25

UTILISATION DE LA FIBRINOLYSE COMME MOYEN THÉRAPEUTIQUE DANS LES AFFECTIONS THROMBOEMBOLIQUES

Chapitre I. — Historique 37

Chapitre II. — Matériel et méthodes 50

Chapitre III. — Observations des chiens 66

Chapitre IV. — Observations des malades 81

Chapitre V. — Commentaires 122

Conclusions 141

Bibliographie 145

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^